



**Politecnico
di Torino**

**Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Biomedica**

Tesi di Laurea Magistrale

**Ottimizzazione di piani
radioterapeutici per il tumore alla
prostata**

Relatore
Prof. Gabriella Balestra
Prof. Samanta Rosati

Candidato
Jacopo Liuzzi

Ottobre 2021

Sommario

Nel tumore alla prostata, la pianificazione di piani radioterapeutici è uno step di fondamentale importanza per evitare che durante il trattamento radiazioni ionizzanti possano colpire organi sani adiacenti alla zona tumorale, si parla in questo caso della vescica e del retto.

In uno studio precedente è stata implementata una rete neurale a base radiale (RBFNN) integrata con un algoritmo genetico (GA) ed i risultati hanno mostrato che è possibile ottenere una dose uniforme clinicamente efficace (maxEUD) in grado di massimizzare la dose al tumore ed allo stesso tempo di irradiare il meno possibile gli organi a rischio (OAR).

In questo progetto di tesi si è partiti dallo stesso gruppo di pazienti su cui si era lavorato in precedenza. Suddividendo il dataset in tre cluster, è stato effettuato il tuning dei parametri della RBFNN e GA per ottenere un set di parametri specifico per ogni singolo cluster, si sono utilizzate dosi più contenute e si è aumentata la risoluzione.

I risultati sono stati valutati tramite software e confrontati con quelli ottenuti precedentemente per validare il fatto che con dosi ammissibili più basse si ottengono piani di trattamento clinicamente equivalenti con minor irradiazione delle zone non tumorali.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare innanzitutto le mie professoressa, non che' le mie relatrici la prof.ssa Balestra e la prof.ssa Rosati, che mi hanno seguito in questo percorso di tesi, ed anche durante tutto il ciclo della magistrale.

Un altro ringraziamento importante alla mia famiglia che mi ha sostenuto, mia mamma Tilly, mio papà Pino e mia sorella Marta. Senza dimenticare Beatrice, la mia maestra, che è riuscita a spronarmi anche nei momenti più difficili.

A tutti i miei parenti e amici, che mi son sempre stati vicini e mi hanno supportato in questi lunghi anni. Un grazie ai colleghi della piscina che spero di non dover abbandonare anche se inizierò un nuovo percorso della mia vita.

Infine un ringraziamento speciale anche al Covid-19 che ha reso questo percorso ancora più impervio, un ultimo saluto anche a tutti i compagni che ho incontrato durante questo bellissimo percorso.

Indice

<i>Ringraziamenti</i>	<i>II</i>
<i>Elenco delle figure</i>	<i>V</i>
<i>Elenco delle tabelle.....</i>	<i>VII</i>
<i>Introduzione</i>	<i>1</i>
1.1 Descrizione del problema	1
1.2 Tumore alla prostata	2
1.3 Radioterapia	2
1.4 TPS (Treatment Planning System).....	4
<i>Materiali e metodi.....</i>	<i>6</i>
2.1 Pazienti	6
2.2 Raystation.....	7
2.3 Rete neurale RBFNN	7
2.4 Algoritmo genetico.....	9
<i>Ottimizzazione dei piani di radioterapia</i>	<i>11</i>
3.1 Estrazione dei dati tramite Raystation.....	11
3.2 Rete neurale	13
3.2.1 Allenamento rete neurale	13
3.2.2 Tuning dei parametri.....	13
3.2.3 Risultati allenamento	14
3.2.4 Analisi dei singoli parametri	15
3.2.5 Distribuzione errore quadratico medio.....	19
3.2.6 Analisi delle combinazioni	21
3.2.7 Scelta combinazione migliore	23
3.2.8 Validation set	25
3.3 Algoritmo genetico (GA).....	27
3.3.1 Parametri fissi	27
3.3.2 Codifica delle variabili	27
3.3.3 Tuning pc-pm	28
3.3.4 Risultati.....	29
<i>Valutazione dei piani di trattamento</i>	<i>34</i>
4.1 GPS	34
4.2 Clinical goal	35

4.3	Valutazione tramite software.....	36
	Confronto piani di trattamento.....	38
5.1	Confronto con risultati precedenti [2]	39
5.2	Confronto GPS e risultati ottenuti	43
	Conclusioni	47
A.	APPENDICE A	48
	Combinazioni migliori.....	48
B.	APPENDICE B.....	53
	Risultati training RBFNN – Confronto tra target e il valore di fitness	53
C.	APPENDICE C.....	83
	Coppie migliori selezionate per ogni paziente.....	83
D.	APPENDICE D	85
	Risultati – Confronto valori MaxEUD vescica e retto	85
E.	APPENDICE E.....	91
	Score dei piani di trattamento	91
F.	APPENDICE F.....	97
	Pazienti analizzati con score percentuale inferiore al 90%.....	97
	Bibliografia.....	100

Elenco delle figure

Figura 1.1 - Volumi bersaglio.....	4
Figura 1.2 - Diagramma DVH	5
Figura 2.1 - Struttura principale RBFNN.....	7
Figura 2.2- Spiegazione metrica RBFNN.....	8
Figura 3.1 - Paziente 10 Training RBFNN	14
Figura 3.2- Paziente 194 Training RBFNN	14
Figura 3.3 -Bar diagram parametri del cluster 1.....	15
Figura 3.4 - Bar diagram parametri del cluster 2.....	16
Figura 3.5 - Bar diagram parametri del cluster 3.....	17
Figura 3.6 -Box Plot Cluster 1.....	19
Figura 3.7-Box Plot Cluster 2	20
Figura 3.8- Box Plot Cluster 3.....	20
Figura 3.9- Analisi Percentili Cluster 1.....	21
Figura 3.10- Analisi Percentili Cluster 2.....	22
Figura 3.11- Analisi Percentili Cluster 3.....	22
Figura 3.12- Andamento coppie migliori Cluster 1.....	23
Figura 3.13- Andamento coppie migliori Cluster 2.....	24
Figura 3.14- Andamento coppie migliori Cluster 3.....	24
Figura 3.15- Box Plot Validation Cluster 1.....	25
Figura 3.16- Box Plot Validation Cluster 2.....	26
Figura 3.17- Box Plot Validation Cluster 3.....	26
Figura 3.18- Codifica/Decodifica soluzioni	28
Figura 3.19- Tuning pc-pm Cluster 1	30
Figura 3.20- Tuning pc-pm Cluster 2	30
Figura 3.21- Tuning pc-pm Cluster 3	30
Figura 3.22- Distribuzioni coppie pc-pm Cluster 1.....	31
Figura 3.23- Distribuzioni coppie pc-pm Cluster 2.....	32
Figura 3.24- Distribuzioni coppie pc-pm Cluster 3.....	32
Figura 4.1- Creazione piano tramite Raystation	35
Figura 5.1 - Distribuzione nuove dosi	38
Figura 5.2 - Dosi New vs RBF [2].....	39
Figura 5.3- Confronto score	41
Figura 5.4 - Confronto dosi vescica.....	42
Figura 5.5 - Confronto dosi retto.....	42
Figura 5.6 - Dosi New vs GPS.....	43
Figura 5.7 - Confronto score	44
Figura 5.8- Confronto dosi vescica.....	46
Figura 5.9- Confronto dosi retto.....	46
Figura B.1 – Pazienti 2 -5- 6.....	55
Figura B.2 - Pazienti 7-9-12	56
Figura B.3 - Pazienti 13-17-26	56
Figura B.4 -Pazienti 27-29-31	57
Figura B.5 - Pazienti 36 -39 -41	57
Figura B.6 - Pazienti 43 -45 -47	58
Figura B.7 - Pazienti 49 -52 -53	58
Figura B.8 - Pazienti 63 -68 -87	59
Figura B.9 - Pazienti 89 -91 -95	59
Figura B.10 - Pazienti 109- 120- 121.....	60
Figura B.11 - Pazienti 122- 124- 126.....	60
Figura B.12 - Pazienti 127- 128- 136.....	61
Figura B.13 - Pazienti 138- 140- 146.....	61

<i>Figura B.14 - Pazienti 150- 151- 154</i>	62
<i>Figura B.15 - Pazienti 156- 160- 161</i>	62
<i>Figura B.16 - Pazienti 166- 167- 172</i>	63
<i>Figura B.17 - Pazienti 176- 180- 181</i>	63
<i>Figura B.18 - Pazienti 183- 184- 188</i>	64
<i>Figura B.19 - Pazienti 189- 190- 195</i>	64
<i>Figura B.20 - Pazienti 202-203 -205</i>	65
<i>Figura B.21 - Pazienti 207- 208- 210</i>	65
<i>Figura B.22 - Pazienti 212- 213- 215</i>	66
<i>Figura B.23 - Pazienti 219- 220- 222</i>	66
<i>Figura B.24 - Pazienti 224- 225- 233</i>	67
<i>Figura B.25 - Pazienti 234- 235- 236</i>	67
<i>Figura B.26 - Pazienti 237- 251- 253</i>	68
<i>Figura B.27 - Pazienti 10- 14- 15</i>	68
<i>Figura B.28- Pazienti 21- 25- 30</i>	69
<i>Figura B.29- Pazienti 33- 57- 58</i>	69
<i>Figura B.30- Pazienti 60- 61- 64</i>	70
<i>Figura B.31- Pazienti 65- 75- 92</i>	70
<i>Figura B.32- Pazienti 112- 115- 118</i>	71
<i>Figura B.33- Pazienti 132- 137- 152</i>	71
<i>Figura B.34- Pazienti 153- 169- 170</i>	72
<i>Figura B.35- Pazienti 173- 175- 172</i>	72
<i>Figura B.36- Pazienti 185- 193- 194</i>	73
<i>Figura B.37- Pazienti 196- 201- 209</i>	73
<i>Figura B.38- Pazienti 211- 214- 217</i>	74
<i>Figura B.39- Pazienti 226- 231- 238</i>	74
<i>Figura B.40- Pazienti 243- 246- 247</i>	75
<i>Figura B.41- Pazienti 248- 249- 25</i>	75
<i>Figura B.42- Pazienti 1- 3- 4</i>	76
<i>Figura B.43- Pazienti 11- 16- 18</i>	76
<i>Figura B.44- Pazienti 20-22 -23</i>	77
<i>Figura B.45- Pazienti 24- 34- 40</i>	77
<i>Figura B.46- Pazienti 48-110 -111</i>	78
<i>Figura B.47- Pazienti 113- 114- 117</i>	78
<i>Figura B.48- Pazienti 119- 123-129</i>	79
<i>Figura B.49- Pazienti 130- 131- 139</i>	79
<i>Figura B.50- Pazienti 142- 143- 155</i>	80
<i>Figura B.51- Pazienti 158- 159- 162</i>	80
<i>Figura B.52- Pazienti 163- 164- 168</i>	81
<i>Figura B.53- Pazienti 177- 178- 187</i>	81
<i>Figura B.54- Pazienti 191- 192- 197</i>	82
<i>Figura B.55- Pazienti 198-199-200</i>	82
<i>Figura B.56- Pazienti 223-229- 230</i>	83
<i>Figura B.57- Pazienti 240-242-245</i>	83
<i>Figura B.58- Pazienti 250- 254</i>	84

Elenco delle tabelle

<i>Tabella 2.1 - Divisione pazienti in cluster</i>	<i>6</i>
<i>Tabella 3.1 - Esempio file txt Raystation - Paziente 95</i>	<i>13</i>
<i>Tabella 3.2- Combinazioni selezionate Cluster 1</i>	<i>16</i>
<i>Tabella 3.3- Combinazioni selezionate Cluster 2</i>	<i>17</i>
<i>Tabella 3.4- Combinazioni selezionate Cluster 3</i>	<i>18</i>
<i>Tabella 3.5- Combinazioni migliori studio [2]</i>	<i>18</i>
<i>Tabella 3.6- Combinazioni scelte</i>	<i>24</i>
<i>Tabella 3.7 -Parametri fissi</i>	<i>27</i>
<i>Tabella 3.8 - Combinazioni pc-pm</i>	<i>29</i>
<i>Tabella 3.9- Combinazioni pc-pm scelte</i>	<i>33</i>
<i>Tabella 3.10- Esempio dosi</i>	<i>33</i>
<i>Tabella 4.1- Clinical Goal</i>	<i>36</i>
<i>Tabella 4.2- Esempio score piani</i>	<i>36</i>
<i>Tabella 5.1- Distruzione nuove dosi</i>	<i>38</i>
<i>Tabella 5.2 -Analisi dosi New vs RBF[2]</i>	<i>40</i>
<i>Tabella 5.3 - Score dosi New vs RBF[2]</i>	<i>40</i>
<i>Tabella 5.4 - Confronto miglioramenti</i>	<i>40</i>
<i>Tabella 5.5 - Distribuzione pazienti</i>	<i>41</i>
<i>Tabella 5.6 - Differenze score</i>	<i>41</i>
<i>Tabella 5.7- Analisi dosi New vs GPS</i>	<i>43</i>
<i>Tabella 5.8- Score dosi New vs GPS</i>	<i>44</i>
<i>Tabella 5.9- Confronto miglioramenti</i>	<i>44</i>
<i>Tabella 5.10 - Distribuzione pazienti</i>	<i>45</i>
<i>Tabella 5.11- Differenza score</i>	<i>45</i>
<i>Tabella A.1 - Combinazioni migliori Cluster 1</i>	<i>51</i>
<i>Tabella A.2 - Combinazioni migliori Cluster 2</i>	<i>53</i>
<i>Tabella A.3 - Combinazioni migliori Cluster 3</i>	<i>54</i>
<i>Tabella C.1 - Combinazioni selezionate per analisi- Cluster 1</i>	<i>85</i>
<i>Tabella C.2 - Combinazioni selezionate per analisi- Cluster 2</i>	<i>86</i>
<i>Tabella C.3 - Combinazioni selezionate per analisi- Cluster 3</i>	<i>86</i>
<i>Tabella D.1 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 1</i>	<i>89</i>
<i>Tabella D.2 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 1 - Pazienti Validation</i>	<i>89</i>
<i>Tabella D.3 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 2</i>	<i>90</i>
<i>Tabella D.4 -Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 2 - Pazienti Validation</i>	<i>90</i>
<i>Tabella D.5 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 3</i>	<i>92</i>
<i>Tabella D.6 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 3 - Pazienti Validation</i>	<i>92</i>
<i>Tabella E.1- Score dei piani di trattamento Cluster 1</i>	<i>94</i>
<i>Tabella E.2 - Score dei piani di trattamento Cluster 1- Pazienti validation</i>	<i>95</i>
<i>Tabella E.3 - Score dei piani di trattamento Cluster 2</i>	<i>96</i>
<i>Tabella E.4 - Score dei piani di trattamento Cluster 2 - Pazienti validation</i>	<i>96</i>
<i>Tabella E.5- Score dei piani di trattamento Cluster 3</i>	<i>98</i>
<i>Tabella E.6 - Score dei piani di trattamento Cluster 3 - Pazienti validation</i>	<i>98</i>
<i>Tabella F.1 - Confronto score con RBF[2]</i>	<i>99</i>
<i>Tabella F.2 - Confronto score con GPS</i>	<i>101</i>

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Descrizione del problema

La ghiandola prostatica in condizioni normali ha le dimensioni di una noce ma, a causa di patologie, può ingrossarsi e crescere in maniera incontrollata.

Il tumore alla prostata è ad oggi uno dei tumori più ricorrenti nella popolazione di genere maschile [3]. Infatti, a livello numerico, 1 diagnosi su 5 di forme tumorali di questo sesso riguarda la prostata e, a seguire, il polmone e il colon-retto.

Tra le cure una delle più efficaci è la radioterapia, la quale si articola attraverso la strutturazione di piani di trattamento volti alla guarigione di questo tumore. Per via della collocazione della ghiandola prostatica, oltre ai tessuti tumorali, si vanno ad irradiare i cosiddetti organi a rischio (OAR), costituiti principalmente dalla vescica e dal retto, con il frequente rischio di danneggiarli.

Nel precedente lavoro di tesi si era partiti da un dataset di pazienti. Lo scopo del lavoro, in particolare, verteva sulla ricerca di una correlazione tra le caratteristiche geometriche della prostata malata ed il piano di trattamento indicato per la cura. Si svolse un'attenta analisi di features geometriche bidimensionali e tridimensionali, che hanno permesso di dividere i volumi in 3 sottogruppi simili.

Nel presente lavoro, invece, si è pensato di ottimizzare le dosi ottenute aggiungendo dosi con valori di più bassi ed una maggior precisione nei calcoli. Allo stesso tempo, si è cercato di valutare se vi siano dei miglioramenti nei pazienti in cui lo studio precedente sembrava non aver apportato dei miglioramenti.

In particolare, si è partiti dal dataset suddiviso in tre gruppi e si è implementata una rete neurale a base radiale (RBFNN) per ottenere parametri migliori per ogni gruppo. Successivamente questi dati sono stati ottimizzati con un algoritmo genetico (GA) che è stato

anch'esso ottimizzato per ogni cluster ed infine sono state estratte le dosi massime ammissibili per la vescica ed il retto.

1.2 Tumore alla prostata

Come precedentemente accennato, il tumore alla prostata ad oggi è una delle patologie più comuni tra la popolazione maschile. Numerosi studi condotti negli ultimi anni ci hanno permesso di notare che l'incidenza del tumore alla prostata, soprattutto oltre i 50 anni di età, aumenta progressivamente. Infatti, un quarto della popolazione maschile ne soffre a 50 anni. Inoltre, nella fascia over 65, si arriva addirittura ad un individuo su due. I fattori di rischio principali sono la familiarità, la mancanza di attività fisica, l'obesità, il fumo di sigaretta ed i fattori ambientali.

Una diagnosi precoce rende questa malattia tra le più curabili. Per ridurre i rischi è quindi importante fare controlli di screening. La diagnosi avviene in prima sede con un semplice esame del sangue, dove si monitora la concentrazione dell'antigene prostatico specifico (PSA) nel sangue, ovvero un enzima che mantiene fluido il liquido seminale. In condizioni normali la sua concentrazione è molto bassa, ma in caso di patologie alla prostata può assumere valori significativi (4 ng/ml viene considerato valore limite). Nel caso in cui si riscontrino anomalie si passa ad un esame non invasivo di risonanza magnetica volta a valutare meglio se sono presenti forme di tipo tumorale. Infine, nel caso peggiore, si procede con una piccola biopsia, chiamata "*mapping prostatico*", per analizzare il tessuto, la grandezza e il grado, che serviranno successivamente per valutare come procedere con la terapia.

I possibili approcci, in base al risultato della biopsia, vengono valutati attentamente dal medico. In particolare, vi sono diversi scenari:

- In caso di un piccolo ingrossamento della ghiandola e bassa aggressività del tumore si procede con una sorveglianza attiva, eseguendo periodicamente esami e monitorando lo stato di avanzamento;
- In casi più complessi, dove vi è già uno sviluppo significativo della malattia, si possono percorrere due strade:
 - la prima attraverso intervento chirurgico.
 - la seconda con la radioterapia.

Le ultime due opzioni sono simili come risultati a lungo termine. Per casi più complessi, invece, si valuta l'alleanza di tutti e due i metodi.

1.3 Radioterapia

La radioterapia è un trattamento basato su radiazioni ionizzanti che serve ad eliminare cellule cancerogene o ritardare la crescita al fine di ridurre il tumore. Si tratta di una tecnica non invasiva, localizzata in una specifica area del corpo.

Si possono utilizzare due tipi di tecniche:

- Radiazioni a fasci esterni, in cui la sorgente di radiazioni si trova in posizione esterna al corpo al paziente. Si tratta di un trattamento locale, in una specifica area del corpo. Per far questo si utilizzano degli acceleratori lineari;
- Radioterapia interna, in cui la sorgente ha posizione interna al corpo del paziente. La fonte può essere solida o liquida, si iniettano nuclei radioattivi che decadono rilasciando energia sotto forma di radiazione ionizzante

Inoltre, vi sono diverse tecniche che possono essere utilizzate per la radioterapia a fasci esterni:

- Radioterapia conforme tridimensionale (3D-CRT): è una tecnica che comprende la radiazione mirata della massa tumorale, minimizzando le conseguenze per i tessuti e gli organi vicini;
- Radioterapia ad intensità-modulata (IMRT): utilizzata solitamente per tumori di forme complesse, colpisce il tumore da diverse angolazioni e permette un maggior controllo della dose sulla zona interessata;
- Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): consente di irradiare il volume di interesse mediante archi multipli. Il gantry, ruotando, eroga la radiazione in maniera continua e il movimento del complesso MLC ne consente la modulazione. Questa tecnica è la più utilizzata in quanto riesce a focalizzare meglio la dose e riduce i tempi;
- RadioTerapia Guidata dalle Immagini (IGRT): è una nuova tecnica che consente di vedere tramite immagini TC e seguire con precisione la zona del tumore. Ciò comporta meno effetti collaterali.

Lo scopo di questi trattamenti è colpire in maniera più selettiva possibile la zona cancerogena riducendo al minimo l'esposizione per gli organi circostanti, ovvero gli organi a rischio (OAR).

La grandezza fisica che si utilizza per misurare la dose assorbita è il Grey (Gy). Nel corso del lavoro si sentirà parlare più volte di EUD, ovvero la "dose uniforme equivalente", definita in Gy. Essa rappresenta la dose che, se erogata uniformemente ad un tessuto, produce lo stesso volume di morte cellulare dell'attuale distribuzione non uniforme di dose [4].

È importante distinguere diverse aree quando si parla di volumi bersaglio:

- GTV (Gross tumor volume): è il volume della massa visibile macroscopicamente del tumore;
- CTV (Clinical target volume): è il volume intorno al GTV, che tiene conto di un margine di sicurezza per l'infiltrazione microscopica della malattia;
- PTV (Planning target volume): è essenzialmente il volume aggiuntivo al CTV, contiene margini per assecondare i movimenti fisiologici del corpo. Questa area assicura che tutto il volume del CTV riceva la dose somministrata.

Nel volume di pianificazione del piano di radioterapia si trovano gli OAR (organi a rischio), il volume attorno ad essi, tenendo conto di movimenti degli organi ed errori di set-up

viene definito PRV (Planning organ at risk). Nella figura 1.1 viene mostrata un'illustrazione per capire meglio i vari volumi appena descritti.

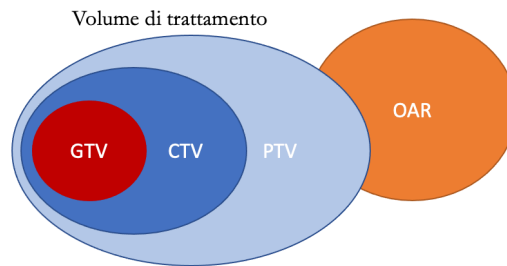


Figura 1.1 - Volumi bersaglio

1.4 TPS (Treatment Planning System)

Il **Treatment Planning System** è un software che consente di elaborare e pianificare automaticamente i piani di radioterapia, al fine di ottenere per ogni paziente un piano personalizzato. Un algoritmo di ottimizzazione determina i parametri del piano partendo dai dati e dalle immagini dei pazienti, calcola la dose da erogare nei vari target e limita quella per irradiare gli organi a rischio. Inoltre, riesce ad elaborare più piani clinici che riproducono gli obiettivi imposti ed ottimizza automaticamente la funzione obiettivo minimizzandola.

Il software permette poi di simulare il piano e calcolare con precisione la dose che riceverà ogni struttura anatomica. Visti i tempi ridotti è possibile calcolare vari piani e trovare quello più specifico per ogni paziente.

Il diagramma DVH (istogramma dose-volume) rappresenta graficamente la distribuzione della dose nel volume dell'organo, in tal modo si può valutare la dose che riceve ogni organo. Le curve rappresentano la dose cumulativa specifica sulla percentuale di volume.

Nel grafico mostrato in figura 1.2 è possibile visualizzare sia gli OAR che gli organi target. Il nostro obiettivo è far assorbire piccole dosi agli OAR (ovvero, come già detto, vescica e retto) di colori rispettivamente giallo e viola. La curva è spostata perciò verso sinistra allo stesso tempo irradiare con dosi più elevate il volume target, in questo caso la prostata che prende il color rosso, curva visibilmente spostata verso la destra del grafico. In verde si vedono le dosi assorbite dalle teste femorali destra e sinistra.

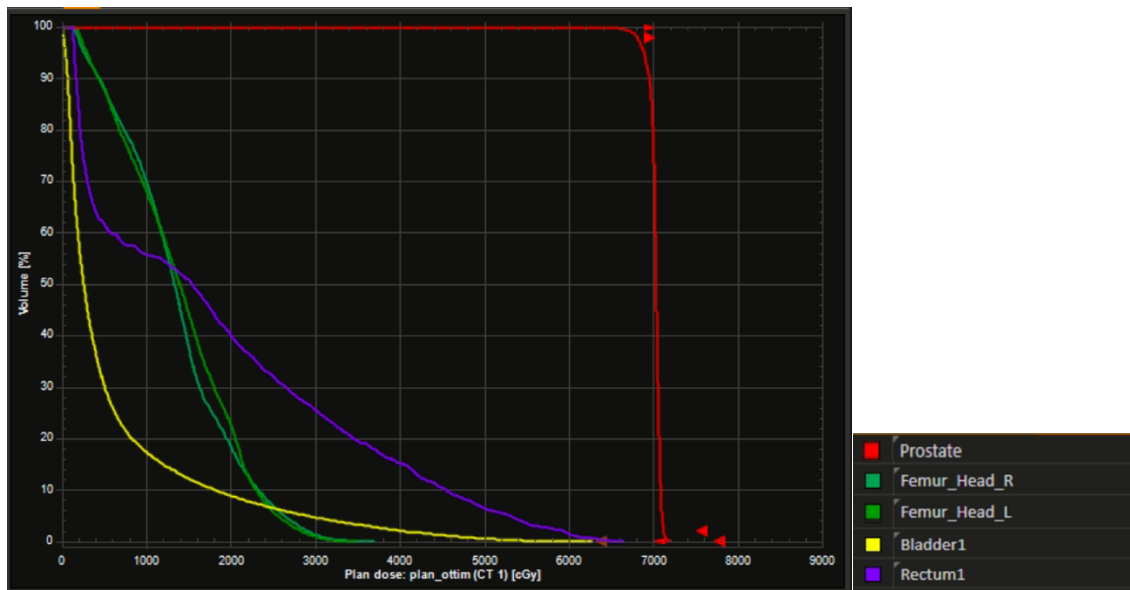


Figura 1.2 - Diagramma DVH

L'istogramma DVH rappresenta il miglior metodo per descrivere la dose assorbita dagli organi a rischio.

Capitolo 2

Materiali e metodi

2.1 Pazienti

Il database contiene gli esami di 191 pazienti affetti da tumore alla prostata. Esso è stato fornito dal dipartimento di Oncologia dell'ospedale Molinette di Torino, in maniera del tutto anonimizzata per consentire la privacy dei pazienti.

Partendo dai file degli esami diagnostici, in formato dicom, sono stati estratti diversi parametri geometrici bidimensionali e tridimensionali sulla base del volume della ghiandola prostatica. Ciò è servito per suddividere i pazienti in 3 diversi cluster, lavoro già svolto nel precedente studio di Tesi.

Nella tabella 2.1 sono rappresentate le suddivisioni dei pazienti nei vari cluster.

<i>Cluster</i>	<i>Numero Pazienti</i>
1	82
2	48
3	61

Tabella 2.1 - Divisione pazienti in cluster

L'estrazione dei parametri geometrici, la suddivisione in cluster, la rete neurale e l'algoritmo genetico sono state tutte implementate in Matlab.

2.2 Raystation

Raystation è un software TPS (Treatment Planning System), fornito da Tecnologie Avanzate sul mercato italiano. Esso consente di pianificare autonomamente piani per sedute di radioterapia in maniera più rapida e più personalizzata possibile per ogni paziente. Inoltre supporta molte funzionalità, quali la segmentazione delle immagini (sia in maniera manuale che automatica), l'inserimento di parametri di setup, direzione dei fasci e l'inserimento degli script da parte degli utenti a proprio piacimento, in modo tale da rendere il software più funzionale possibile.

I vantaggi, in particolare, sono la semplificazione e, grazie alla elevata velocità di calcolo, la diminuzione dei tempi, migliorando in tal modo la qualità dei piani esplorandone molte possibili opzioni.

Il software utilizza tecniche di machine learning e deep learning combinate per consentire di contornare gli organi in pochi secondi e permettere di creare piani di trattamento specifici utilizzando tecniche diverse, tra cui il VMAT, IMRT e 3D-CRT. Inoltre consente, attraverso il modulo Dose Tracking, di valutare l'accumulo di dose effettiva erogata al paziente in termini di distribuzione, avvalendosi del diagramma DVH.

Uno dei punti chiave del software Raystation è proprio il fatto di esser in grado, definiti gli obiettivi e i vincoli di dose richiesti, di creare un piano che corrisponda a questi criteri entro i limiti della macchina di trattamento [5].

I piani creati sono direttamente utilizzabili senza bisogno di modifiche e aggiustamenti da parte di un fisico radiologo.

2.3 Rete neurale RBFNN

La rete neurale a base radiale è una tipologia di rete feedforward basata sull'interpolazione di diverse funzioni base, con le caratteristiche di avere un solo strato nascosto. I neuroni dello strato nascosto hanno come funzione l'attivazione una funzione di base, il loro numero è pari ad N , numero degli elementi del training set.

La struttura di una RBFNN è composta quindi da layer di input, un layer nascosto e layer di output, come mostrato in figura 2.1.

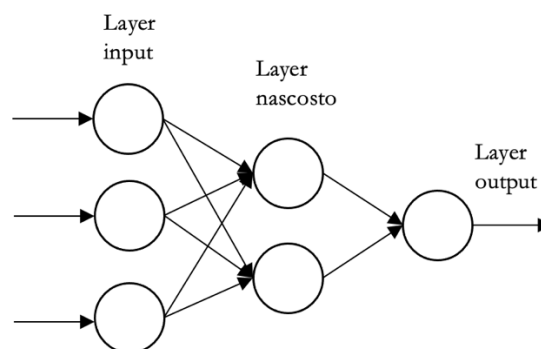


Figura 2.1 - Struttura principale RBFNN

La funzione di attivazione $y(x)$, equazione 2.1, è una combinazione lineare di N funzioni base non lineari in cui i pesi w sono i coefficienti, la funzione dipende dalla distanza tra x ed il prototipo, solitamente viene usata quella euclidea.

$$y(x) = \sum_{n=1}^N w_n \phi(\|x - x^n\|)$$

Equazione 2.1 - Output RBFNN

Una funzione viene chiamata “radiale” quando il suo output dipende dalla distanza dell’input ad un insieme di vettori. In figura 2.2 è mostrato un esempio di funzioni base e relativi pesi dove si calcola la distanza dall’output, disegnato in rosso.

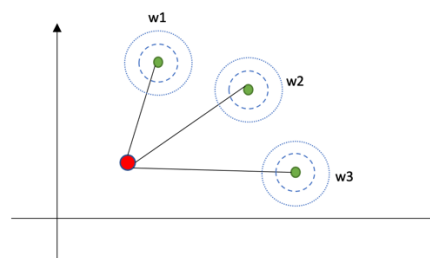


Figura 2.2- Spiegazione metrica RBFNN

Alcuni esempi di funzioni basi largamente utilizzate:

- Gaussiana
- Multiquadratica
- Multiquadratica inversa
- Lineare
- Logistica

Per quanto riguarda l’Algoritmo di apprendimento, le reti RBF sono degli approssimatori universali per N abbastanza elevato. Vi sono diverse tipologie di strategie da usare, le quali si distinguono nel *metodo dei centri fissi*, del *gradiente discendente* e del *training in due fasi*.

Nel primo metodo i centri vengono calcolati in maniera random tra gli elementi del training set. Si parte da un numero elevato per poi andar ad eliminare le funzioni ridondanti, si calcola la ampiezza della distribuzione gaussiana e si procede per iterazioni.

Il secondo approccio, metodo del gradiente discendente, segue un andamento di tipo supervisionato. Esso, oltre ad aggiustare i pesi, calcola anche i centri e la varianza. Inoltre è molto oneroso in termini di tempi in quanto richiede di andare a calcolare una funzione errore e simultaneamente determinare i parametri che la minimizzano.

Nella terza tecnica si procede in due fasi: la prima parte consta in un apprendimento non supervisionato, si stimano i centri della funzione base, attraverso il metodo del k-means, successivamente si calcolano i pesi con un processo di tipo supervisionato (gradiente discendente). Questo secondo metodo è assai più veloce.

La costruzione di una rete RBFNN richiede tre set di dati:

- Training set: elementi che servono per allenare la rete. Deve essere abbastanza numeroso per consentire alla rete di apprendere;
- Validation set: piccolo gruppo di elementi che la rete non conosce. Serve per valutare l'andamento dell'errore quadratico medio;
- Test set: elementi per valutare le performance della rete creata.

2.4 Algoritmo genetico

L'algoritmo genetico è una tecnica di ottimizzazione ispirata all'evoluzione naturale, basata quindi sulla selezione e sui principi fondamentali della genetica.

Il processo di ottimizzazione è iterativo e prevede la creazione di diverse popolazioni da una iniziale opportunamente selezionata. La popolazione rappresenta possibili soluzioni. Ad ogni iterazione si fa evolvere quest'ultima utilizzando appositi operatori, in particolare operatori di crossover per modificarne la riproduzione, operatori di mutazione per introdurre un certo numero di nuovi individui e l'operatore di selezione per creare repliche di individui che rappresentano le soluzioni migliori.

Per arrivare ad una soluzione ottimale necessita di adottare una misura, che serve per distinguere buone e cattive soluzioni. Questa misura è definita da una funzione fitness. L'obiettivo è trovare la soluzione migliore che minimizza la fitness.

Gli oggetti principali di un algoritmo genetico sono:

- Gli individui: costituiscono una soluzione al problema di ottimizzazione da risolvere;
- I geni: sono i singoli parametri da ottimizzare che costituiscono la soluzione;
- Cromosomi: sono la sequenza dei geni del singolo individuo;
- Popolazione: cioè l'insieme di individui;
- Fitness: la quale viene associata a ciascuno individuo e indica la bontà della soluzione.

Vi sono operatori genetici di diverso tipo:

- Selezione: seleziona gli individui migliori per mantenerli per la nuova popolazione. Può esser usato il metodo della roulette, dando maggior peso agli individui con fitness maggiore;
- Mutazione: migliora l'esplorazione dello spazio aggiungendo geni in maniera casuale, in base alla probabilità di mutazione;
- Crossover: partendo dalla coppia di genitori si scelgono uno o più punti di taglio per mischiare la soluzione e creare una nuova popolazione.

Vi sono diverse tipologie applicabili per la codifica/decodifica delle soluzioni. Si può scegliere tra *Yes/No variables*, in cui le variabili possono avere valori interi '1' o '0', il *Codified Variables*, dove le variabili vengono opportunamente codificate o, infine, l'*Integer Variables* ove variabili (quali, ad esempio, colori o categorie) vengono rappresentate in maniera numerica.

Uno step necessario per stoppare un algoritmo genetico, che altrimenti andrebbe avanti a continue iterazioni, è imporre delle condizioni di stop. La prima possibilità di arresto si ha quando si arriva in un ottimo locale, quindi la soluzione migliore non cambia per un certo numero di iterazioni e l'algoritmo, quindi, si ferma. L'altra possibilità sta nell'aggiungere un numero massimo di iterazioni oltre il quale si arresta.

Gli step fondamentali in un algoritmo generico sono:

1. Creazione di una popolazione di soluzioni, step essenziale per far partire le iterazioni;
2. Calcolo della funzione fitness per tutti gli individui della popolazione creata;
3. Selezionare gli individui della popolazione con l'uso di operatori di riproduzione come, ad esempio, mutazione e crossover;
4. Riproduzione, ovvero la creazione di una nuova popolazione partendo dalle soluzioni ottenute;
5. Ripetizione dei punti da 2 a 4 fino alle condizioni di arresto.

I principali campi di applicazione di questi algoritmi sono l'ottimizzazione di parametri, la selezione dei geni che collaborano in una soluzione e l'esplorazione di molte soluzioni in tempi brevi.

Capitolo 3

Ottimizzazione dei piani di radioterapia

Il lavoro di ottimizzazione dei parametri per ottenere un set specifico per ogni cluster è iniziato con la suddivisione dei pazienti in tre gruppi omogenei, chiamati cluster. All'interno di ogni cluster i pazienti sono divisi in due set, uno per il training e uno per valutare le performance dell'algoritmo. Sono stati estratti, inoltre, 5 pazienti da ogni cluster in maniera random per la validazione del metodo.

Partendo dalla suddivisione in questi tre macro gruppi, si è scelto di lavorare un cluster alla volta per cercare i parametri specifici di ogni cluster.

3.1 Estrazione dei dati tramite Raystation

Attraverso l'utilizzo del software TPS Raystation è stato possibile estrarre per ogni paziente 36 piani di radioterapia in cui sono state assegnate diverse combinazioni di valori MaxEUD per la vescica e per il retto da assegnare alle ROI (region of interest) ottenute sottraendo il PTV alla vescica e al retto.

Rispetto allo studio precedente dove vi erano dosi da 1000 a 5000cGy a passi di 1000 cGy, si sono aggiunte le 11 combinazioni con dosi da 500 cGy. Si è passati quindi da 25 a 36 coppie. I piani generati sono stati creati utilizzando 26 frazioni con prescrizione clinica di 2.7 Gy, utilizzando la tecnica VMAT e l'acceleratore lineare LIN 4.

Partendo da questi dati il software è in grado di creare le ROI ausiliarie, i fasci ed ottimizza la dose al PTV restituendo un valore di fitness per ogni piano, designando la "bontà" di quest'ultimo. In particolare, valori più bassi indicano un piano migliore.

Viene riportata (equazione 3.1) la formula dalla funzione fitness usata nello script di Raystation.

$$FF = \sqrt{\frac{2(CI)^2 + 4(\frac{rAD}{PD})^2 + 2(\frac{bAD}{PD})^2 + (\frac{lAD}{PD})^2 + (\frac{rfAD}{PD})^2}{10}}$$

Equazione 3.1 - Fitness Raystation

CI indica l'indice di conformità (copertura del PTV), PD è la dose prescritta al PTV e rAD, bAD, lAD, rfAD sono le dosi medie rispettivamente del retto, della vescica e delle teste femorali sinistra e destra [1].

La Tabella 3.1 riporta un esempio di file in formato `.txt` in uscita da Raystation, ordinato in maniera crescente seguendo la fitness.

Valore Fitness	Dose Vescica	Dose Retto
4.644378	2000	500
4.674330	1000	1000
4.762089	1000	500
5.006178	2000	1000
5.130639	3000	500
5.300084	3000	1000
5.306515	4000	1000
5.330190	5000	1000
5.708796	4000	500
5.953253	5000	500
5.984444	1000	2000
6.103242	2000	2000
6.419675	3000	2000
6.478373	4000	2000
6.497326	5000	2000
6.760244	500	1000
6.889813	500	500
7.552612	1000	3000
7.679470	2000	3000
7.921803	3000	3000
7.970635	4000	3000
8.033151	500	2000
8.062080	5000	3000
8.765267	2000	4000
8.799693	2000	5000
8.978173	1000	4000
8.981080	3000	5000

8.990192	3000	4000
8.991303	4000	5000
8.996919	4000	4000
9.010795	5000	5000
9.058974	1000	5000
9.123157	5000	4000
9.688059	500	3000
11.037014	500	4000
11.202952	500	5000

Tabella 3.1 - Esempio file txt Raystation - Paziente 95

3.2 Rete neurale

3.2.1 Allenamento rete neurale

Le 36 coppie di dosi con relativa fitness sono state separate in maniera random in due gruppi. L'80% di esse (29 coppie) sono state utilizzate come training set, il restante 20% (7 coppie) sono state usate come validation set.

I valori delle dosi alla vescica e al retto costituiscono i dati di input della rete, mentre il valore di fitness corrisponde al target di appartenenza.

La rete è stata allenata eseguendo 10 ripetizioni per ogni paziente. In particolare, è stato utilizzato il metodo del gradiente discendente e ogni volta sono stati aggiornati i pesi dei centri e delle deviazioni.

I valori iniziali dei centri delle RBFNN sono stati scelti tramite l'algoritmo del K-means, con k pari al numero dei neuroni imposti e si è utilizzata come metrica la distanza euclidea.

3.2.2 Tuning dei parametri

L'allenamento della rete è servito per scegliere i parametri migliori per ogni cluster. Si sono fatti variare il numero di neuroni della rete e i vari learning rate. In elenco i valori che sono stati testati:

- *Neuroni*: da 8 a 20 (a passi di 2)
- Learning rate per i pesi n_w : da 0.1 a 0.5 (a passi di 0.1)
- Learning rate per i centri n_c : da 0.1 a 0.5 (a passi di 0.1)
- Learning rate per le ampiezze n_σ : da 0.1 a 0.5 (a passi di 0.1)

3.2.3 Risultati allenamento

Il tuning dei parametri è stato eseguito su tutti i pazienti, si sono ottenute 875 combinazioni, ognuna ripetuta 10 volte, per ciascun paziente, ed è stato salvato il set di parametri che consente di avere un errore quadratico medio più basso sul validation set.

Nell'appendice A sono riportati i risultati migliori per ogni paziente.

Nelle figure 3.1, 3.2 si possono osservare l'andamento dei valori di fitness ottenuti nel training e nel validation set, confrontati con il target dalla rete (linea color blu più spessa). Sono mostrati come esempio i training del paziente 10 (fig. 3.3) e del paziente 194 (fig.3.4). Le configurazioni migliori mostrano nel grafico del validation set un andamento delle curve più simile a quello del target. Le immagini contenenti i training di tutti i pazienti, invece, sono visibili nell'Appendice B.

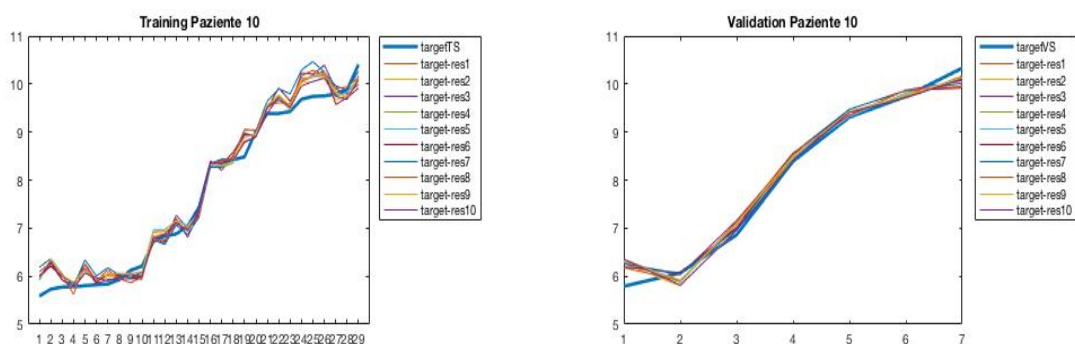


Figura 3.1 - Paziente 10 Training RBFNN

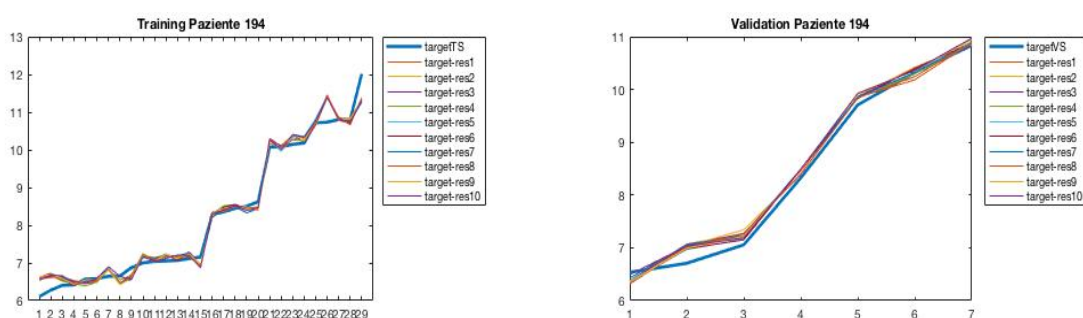


Figura 3.2- Paziente 194 Training RBFNN

3.2.4 Analisi dei singoli parametri

Per ogni cluster sono stati analizzati i parametri più ricorrenti per definire le combinazioni da applicare nel validation set allo specifico cluster.

Con l'ausilio di grafici di tipo bar diagram, si evidenzia la frequenza delle ripetizioni dei singoli parametri, nelle figure 3.3, 3.4, 3.5 vengono riportati i risultati ottenuti rispettivamente per il cluster 1, 2 e 3.

Di seguito nelle tabelle 3.2, 3.3, 3.4 successive ad ogni figura, le combinazioni che sono state selezionate per ogni cluster basandosi sui punteggi più elevati derivanti da ogni bar diagram.

Cluster 1

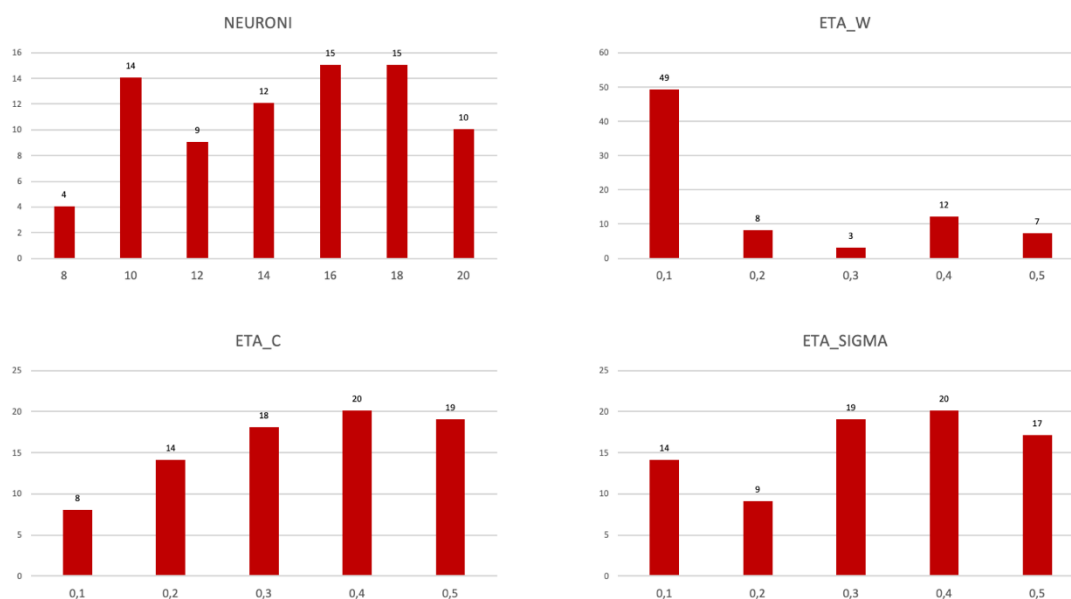


Figura 3.3 -Bar diagram parametri del cluster 1

Tabella 3.2- Combinazioni selezionate Cluster 1

Combinazione	Neuroni	Eta_w	Eta_c	Eta sigma
1	10	0.1	0.4	0.3
2	10	0.1	0.4	0.4
3	10	0.1	0.5	0.3
4	10	0.1	0.5	0.4
5	16	0.1	0.4	0.3
6	16	0.1	0.4	0.4
7	16	0.1	0.5	0.3
8	16	0.1	0.5	0.4
9	18	0.1	0.4	0.3
10	18	0.1	0.4	0.4
11	18	0.1	0.5	0.3
12	18	0.1	0.5	0.4

Cluster 2

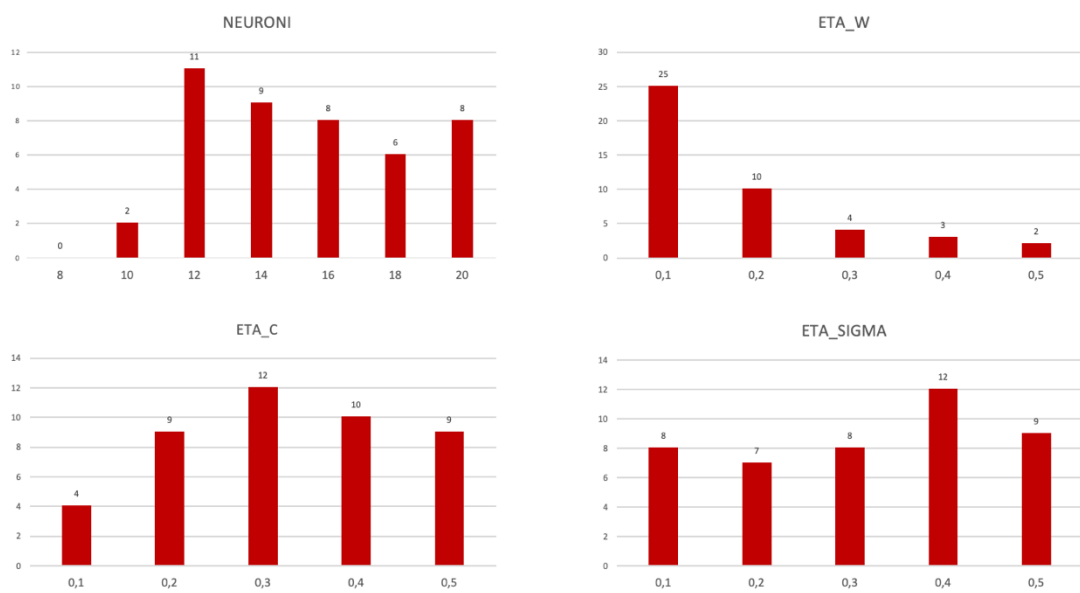


Figura 3.4 - Bar diagram parametri del cluster 2

Tabella 3.3- Combinazioni selezionate Cluster 2

Combinazione	Neuroni	Eta_w	Eta_c	Eta sigma
1	12	0.1	0.3	0.4
2	12	0.1	0.4	0.4
3	12	0.1	0.3	0.5
4	12	0.1	0.4	0.5
5	14	0.1	0.3	0.4
6	14	0.1	0.4	0.4
7	14	0.1	0.3	0.5
8	14	0.1	0.4	0.5

Cluster 3

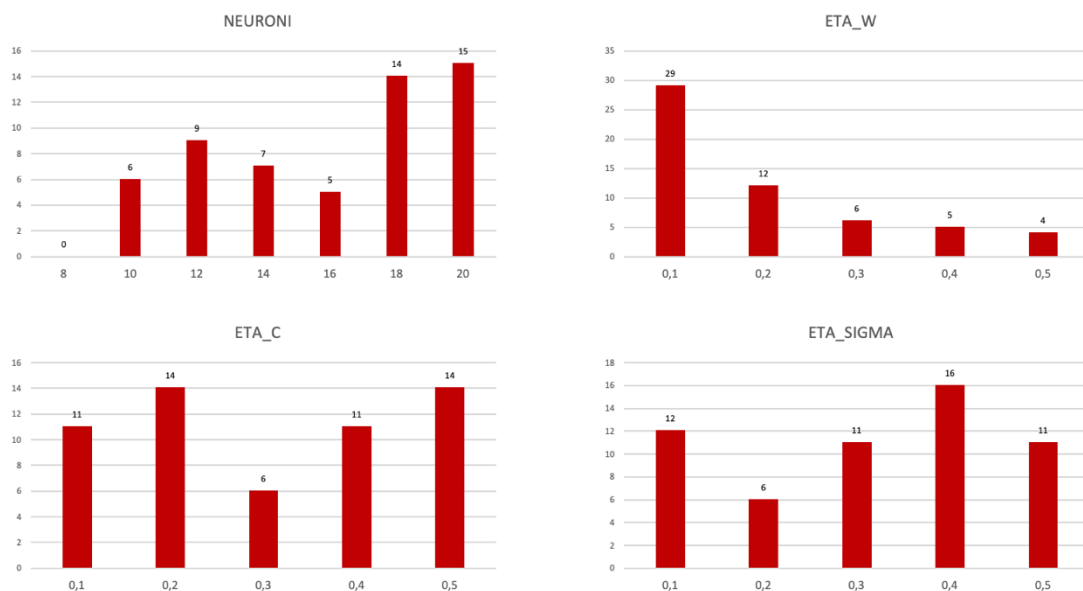


Figura 3.5 - Bar diagram parametri del cluster 3

Tabella 3.4- Combinazioni selezionate Cluster 3

Combinazione	Neuroni	Eta_w	Eta_c	Eta sigma
1	18	0.1	0.2	0.1
2	18	0.1	0.2	0.4
3	18	0.1	0.5	0.1
4	18	0.1	0.5	0.4
5	20	0.1	0.2	0.1
6	20	0.1	0.2	0.4
7	20	0.1	0.5	0.1
8	20	0.1	0.5	0.4

Nella tabella 3.5 vengono riportate le combinazioni selezionate nello studio [2] che verranno prese in considerazione per eventuali paragoni.

	Neuroni	Eta w	Eta c	Eta sigma
Cluster 1	14	0.4	0.5	0.1
Cluster 2	10	0.5	0.1	0.2
Cluster 3	14	0.4	0.5	0.4

Tabella 3.5- Combinazioni migliori studio [2]

Confrontando con le combinazioni migliori selezionate nelle tabelle 3.2, 3.3, 3.4 si evince subito che il numero di neuroni risulta aumentato in tutti i cluster ed il learning rate dei pesi, nello studio in questione ha un picco assai evidente sul valore 0.1, mentre nel precedente studio si attestava su valori molto più alti.

3.2.5 Distribuzione errore quadratico medio

In secondo luogo, si è andati ad analizzare la distribuzione dell'errore quadratico medio ottenuto con le combinazioni migliori di ogni cluster selezionate nel punto precedente. Inoltre, sono stati creati grafici di tipo box plot contenenti le combinazioni migliori, ovvero quelle con errore quadratico più basso, a confronto con quelle selezionate, visibili in figura 3.6, 3.7 e 3.8.

Come si evince dai grafici, non vi è una differenza sostanziale fra le combinazioni selezionate. I risultati peggiori si ottengono con il cluster 2, dove vi sono alcuni pazienti in cui gli errori sono molti elevati.

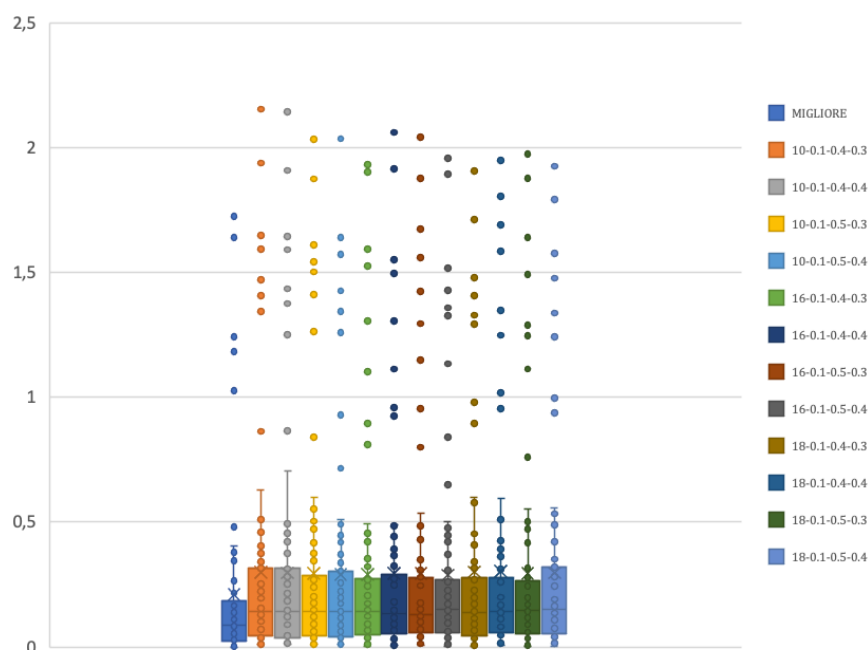


Figura 3.6 -Box Plot Cluster 1

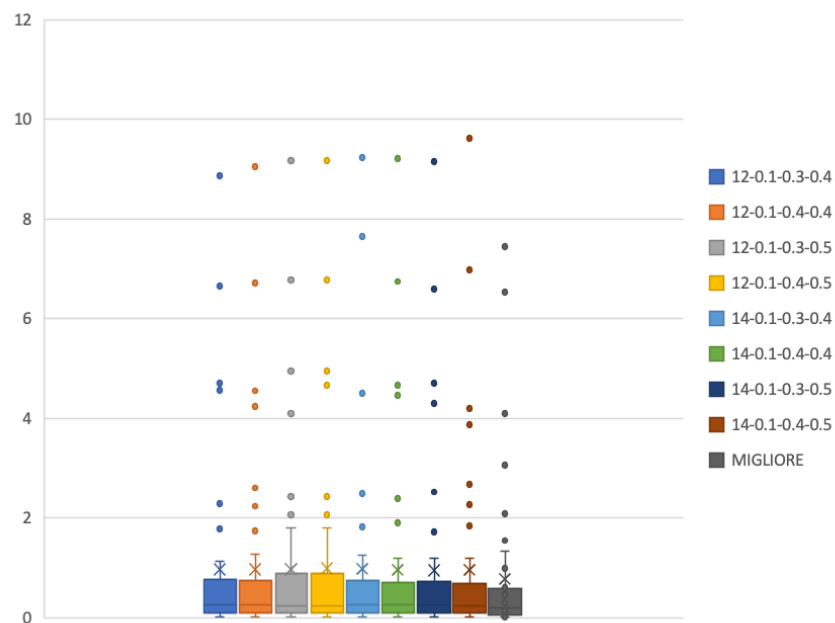


Figura 3.7-Box Plot Cluster 2

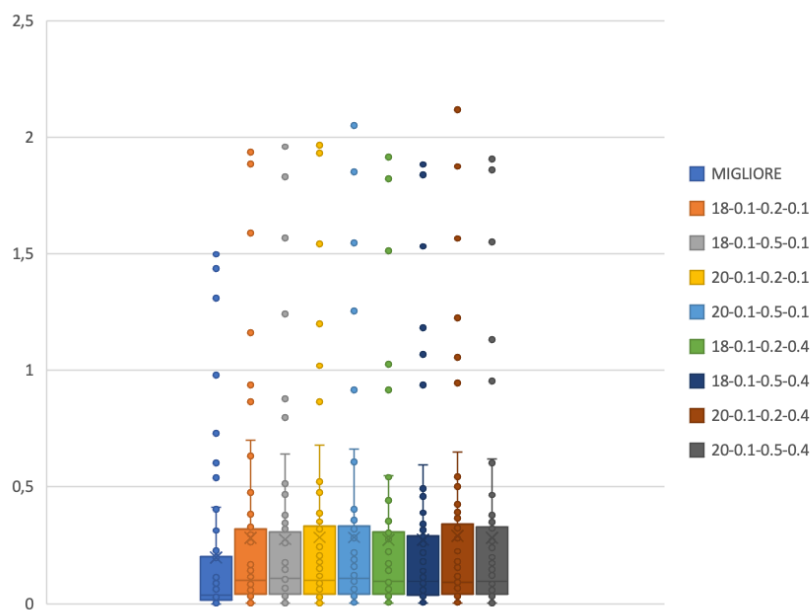


Figura 3.8- Box Plot Cluster 3

3.2.6 Analisi delle combinazioni

Successivamente si è approfondita l'analisi per la scelta delle combinazioni migliori andando a guardare più approfonditamente la distribuzione dell'errore quadratico medio. Partendo dalle 10 ripetizioni che si erano fatte per il tuning della rete RBFNN, si è andati a cercare il valore mse più basso tra queste per ogni paziente. Inoltre, la scelta è stata di utilizzare quella ripetizione per andare a valutare ciascuna delle 875 combinazioni a disposizione.

Si ottiene così una matrice di 875 colonne contenenti gli errori mse. In particolare, ad ogni riga corrisponde un paziente.

Con l'ausilio dei percentili, sono stati calcolati per ogni combinazione:

- il 25°, 50° e 75° percentile.
- la differenza tra 75° e 25° percentile della distribuzione del mse.

Nelle figure sottostanti si possono notare gli andamenti dell'errore quadratico medio nelle 875 combinazioni, in particolare nelle figure 3.9.a, 3.10.a, 3.11.a sono rappresentate le distribuzioni del 25°, 50° e 75° percentile, nelle figure 3.9.b, 3.10.b, 3.11.b le differenze tra 75° e 25° percentile e le differenze tra 75° e 25° percentile ordinati in modo crescente, nelle figure 3.9.c, 3.10.c, 3.11.c, suddivisi nei vari cluster.

CLUSTER 1

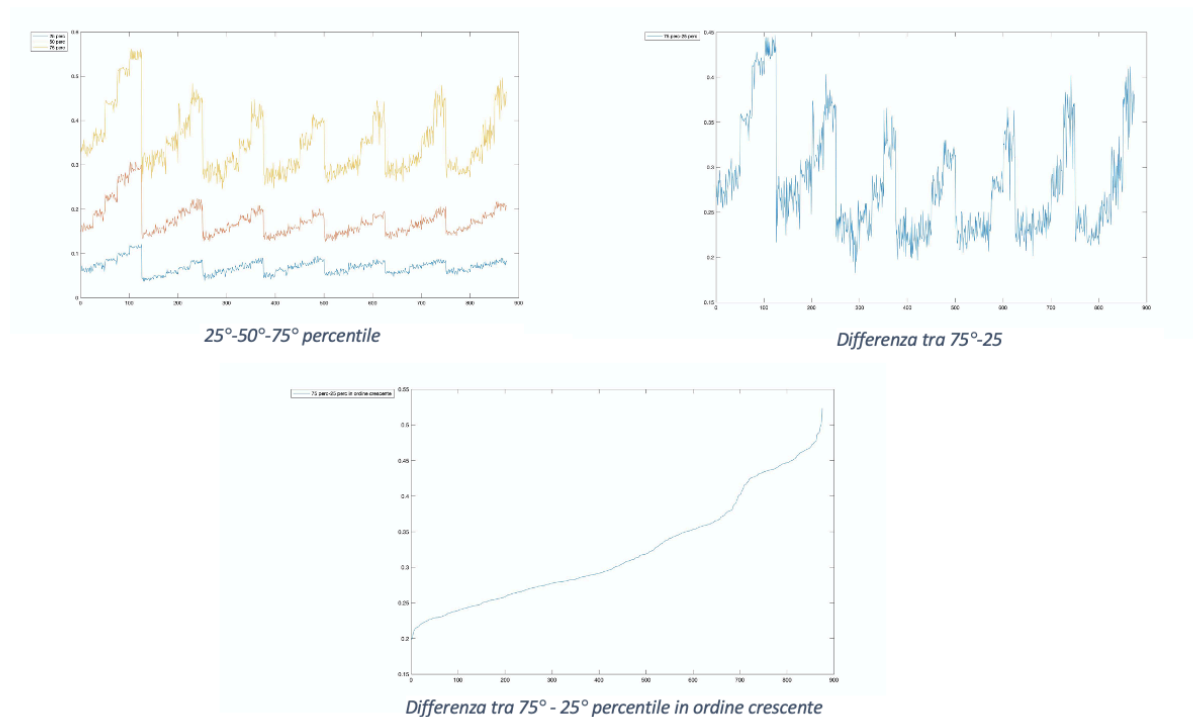


Figura 3.9- Analisi Percentili Cluster 1

CLUSTER 2

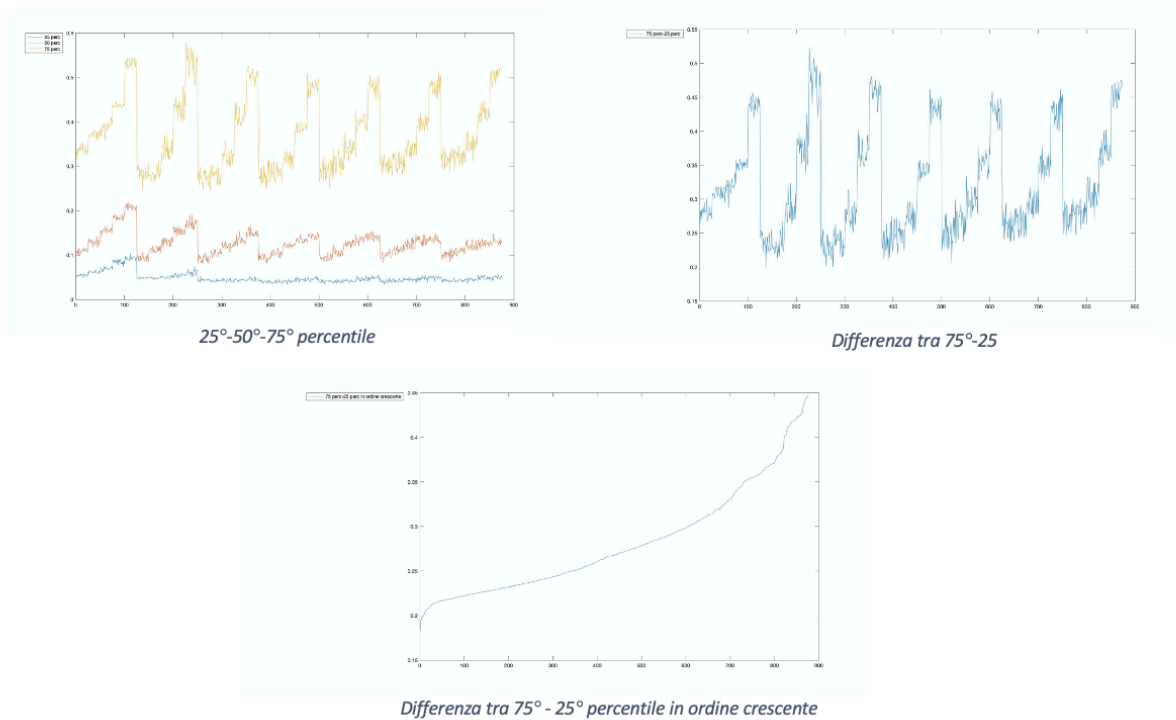


Figura 3.10- Analisi Percentili Cluster 2

CLUSTER 3

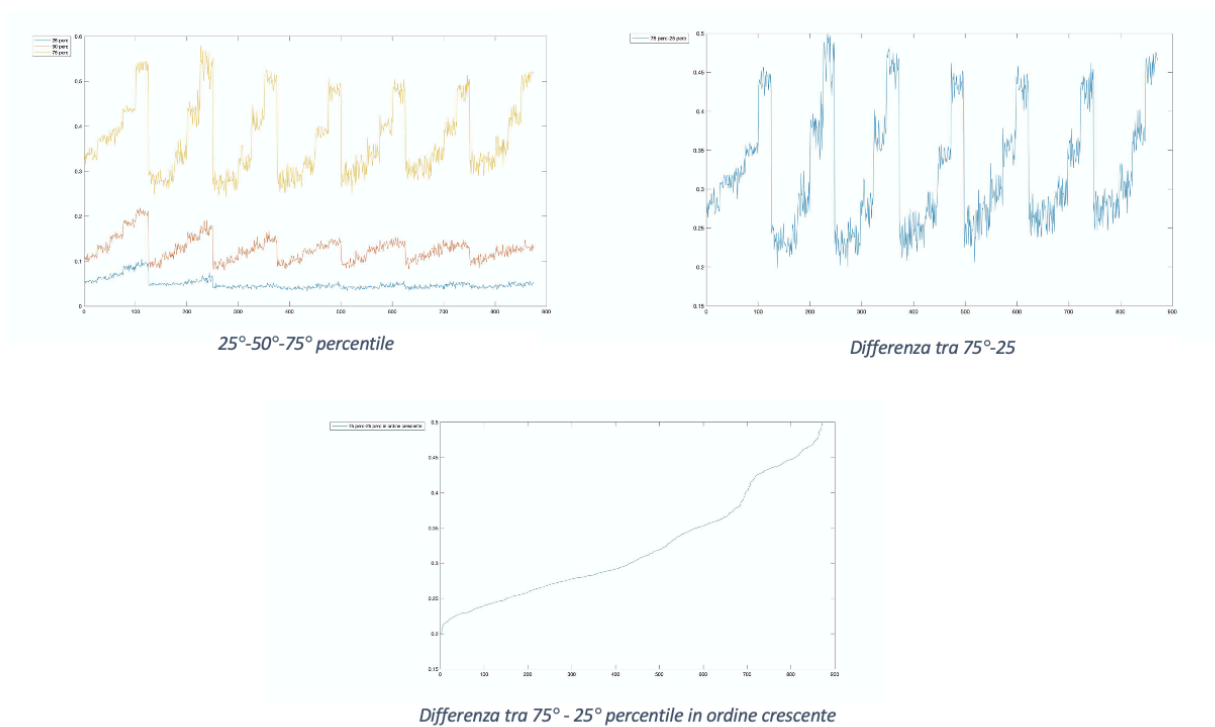


Figura 3.11- Analisi Percentili Cluster 3

3.2.7 Scelta combinazione migliore

Tra tutte le combinazioni individuate, ne sono state selezionate un piccolo numero andando ad analizzare l'andamento delle differenze dei percentili, nel punto in cui la curva cambia pendenza. In particolare, per ogni cluster è stato effettuato un taglio differente e si è andati ad ordinare in ordine crescente le differenze. Prendendo come riferimento la mediana, si è scelta la combinazione migliore.

Per il Cluster 1, il taglio è stato fatto con differenza tra 75° e 25° percentile inferiore a 0.209. La combinazione migliore è stata scelta controllando se, tra quelle selezionate nel primo metodo (Tabella 3.2), apparivano anche nella successiva analisi. Per un più rigoroso riscontro si è controllata la mediana, scegliendo la combinazione con il valore più basso. È stata selezionata la combinazione 524.

Nel Cluster 2, il taglio è stato fatto con differenza tra 75° e 25° percentile inferiore a 0.210. In esso è stata scelta la combinazione 390, anche in questo caso una di quelle selezionate con il primo metodo (Tabella 3.3). Questa si è dimostrata avere la mediana più bassa fra tutte.

Nel Cluster 3 il taglio è stato fatto con differenza tra 75° e 25° percentile inferiore a 0.260. La scelta in questo caso è stata più difficile in quanto le differenze erano molto simili. Si è quindi andati a valutare come si comportassero le combinazioni scelte con il metodo 1 (Tabella 3.4) nel secondo metodo e si è scelta la combinazione migliore, estrapolata da quelle migliori. In particolare, si è scelta la combinazione 649.

Nell'appendice C sono riportate tutte le combinazioni selezionate.

Nei box plot in figura 3.12, 3.13 e 3.14 si possono valutare gli andamenti delle coppie migliori a seguito dei tagli effettuati per ogni cluster e la combinazione scelta.

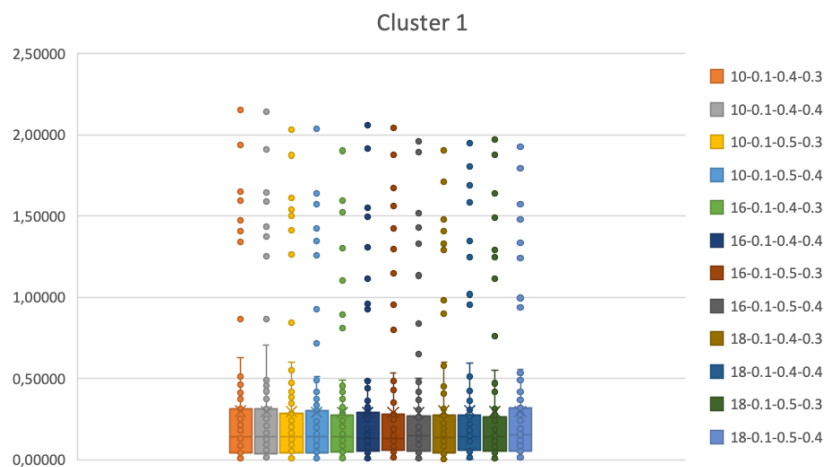


Figura 3.12- Andamento coppie migliori Cluster 1

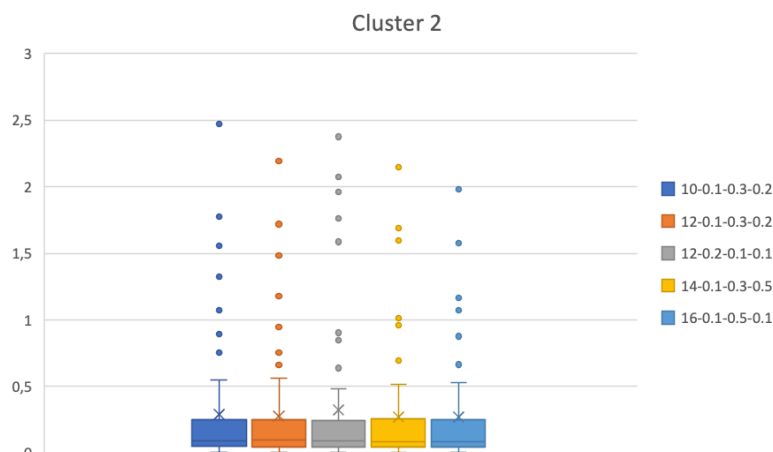


Figura 3.13- Andamento coppie migliori Cluster 2

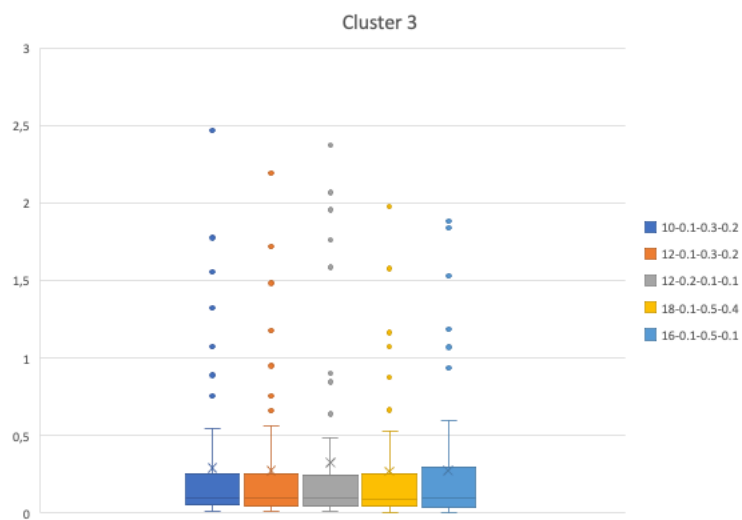


Figura 3.14- Andamento coppie migliori Cluster 3

Nella Tabella 3.6 vengono riassunte le combinazioni scelte utilizzate nel validation set e, successivamente, per l'algoritmo genetico (GA).

	Neuroni	Eta_w	Eta_c	Eta sigma
Cluster 1	16	0.1	0.5	0.4
Cluster 2	14	0.1	0.3	0.5
Cluster 3	18	0.1	0.5	0.4

Tabella 3.6- Combinazioni scelte

Tra i due metodi di analisi usati, quest'ultimo riguardante i percentili delle distribuzioni del mse risulta esser più rigoroso e preciso. Per questo si è proceduto con una seconda analisi.

3.2.8 Validation set

Per testare le performance della nostra rete sono stati provati i 5 pazienti di ogni cluster che erano stati tenuti da parte durante l'allenamento. Sono state eseguite anche qui 10 ripetizioni. In questo modo è stato possibile valutare se la rete riesce a classificare in maniera esaudiente pazienti che non ha mai visto.

Sono state usate le coppie migliori selezionate per ogni specifico cluster. Vengono ora riportati, nelle figure 3.15, 3.16 e 3.17, i vari box plot delle distribuzioni degli errori mse.

Cluster 1

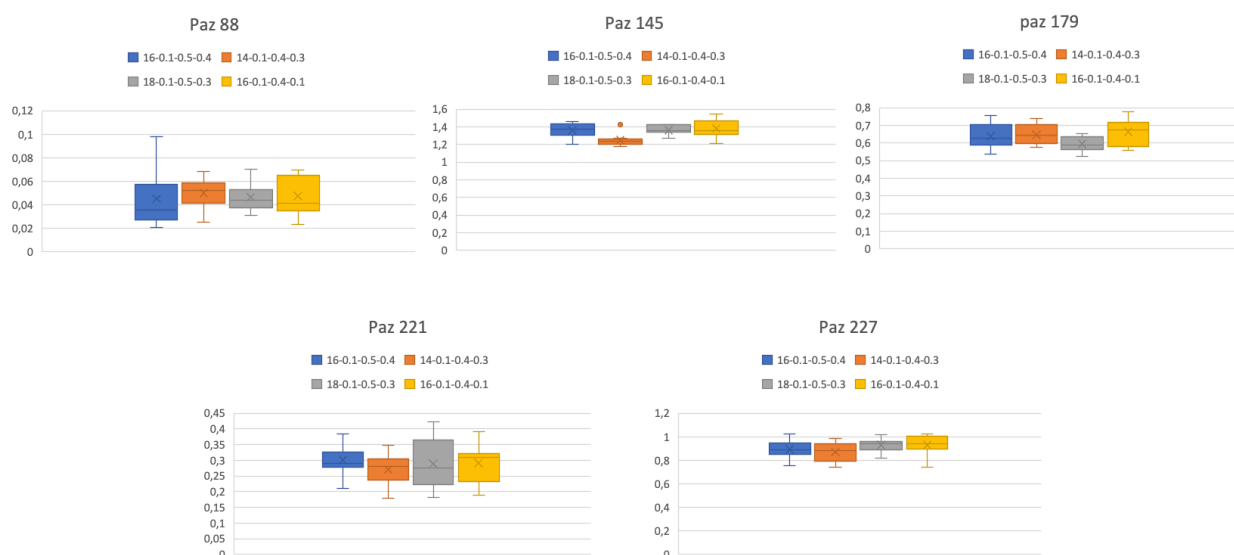


Figura 3.15- Box Plot Validation Cluster 1

Cluster 2

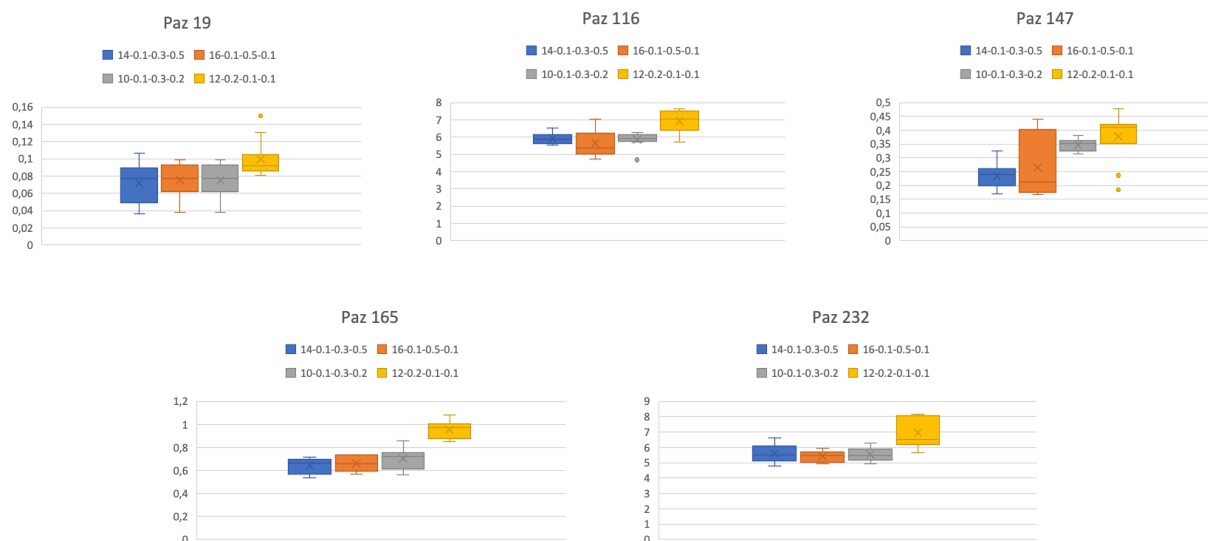


Figura 3.16- Box Plot Validation Cluster 2

Cluster 3

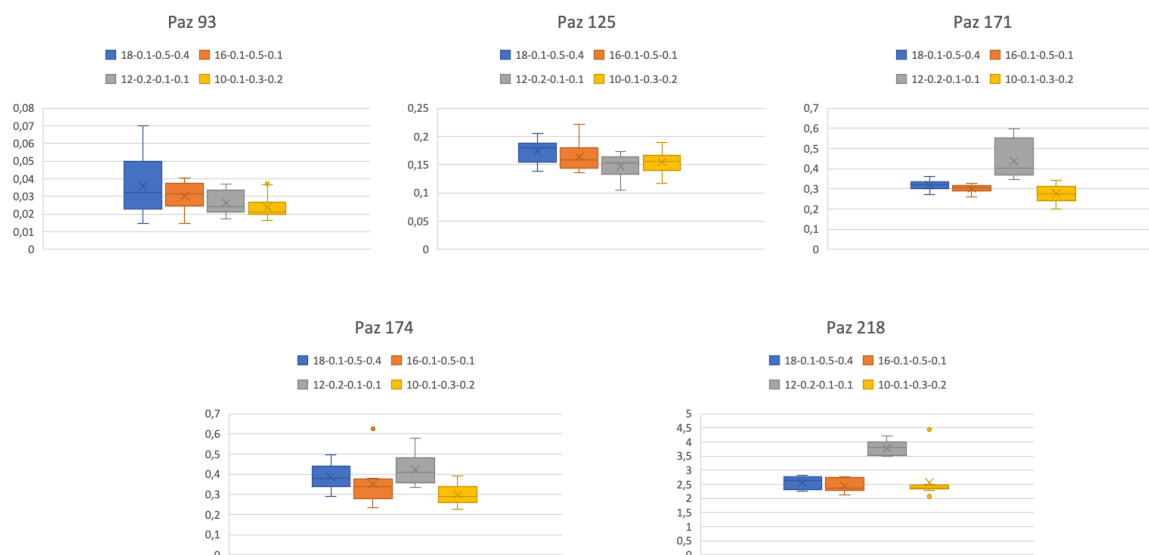


Figura 3.17- Box Plot Validation Cluster 3

Con i nuovi set specifici per ogni cluster, si è proceduto ottimizzando i parametri con un algoritmo genetico estrapolando i valori delle dosi maxEUD per la vescica e per il retto.

3.3 Algoritmo genetico (GA)

L'algoritmo genetico utilizzato è stato ottimizzato compiendo il tuning dei parametri di crossover e mutazione.

Partendo dalle matrici di tuning della RBFNN delle combinazioni scelte per ogni cluster, l'obiettivo è stato quello di ottimizzare le dosi maxEUD ampliando il numero di soluzioni. Si è scelti di lavorare sulla codifica di 16 geni (bit), andando ad esplorare un totale di 65535 soluzioni, contro i 12 bit usati nel lavoro [2], corrispondenti a 4095 soluzioni.

Di seguito viene riportata l'equazione per il calcolo del numero totale di soluzioni (equazione 3.2).

$$\text{Soluzioni totali} = 2^{16} - 1$$

Equazione 3.2- Soluzioni totali

3.3.1 Parametri fissi

Per poter paragonare i risultati con lo studio [2] condotto in precedenza si sono mantenuti gli stessi parametri del GA che vengono riassunti nella tabella 3.7.

Parametri	Valori
Numero di individui	100
Numero di iterazioni	200
Numero di genitori	80% della popolazione
Selezione genitori	Roulette Wheel
Numero di geni	16
Selezione nuova generazione	Random Selection
Mutazione	Random Mutation
Crossover	Due punti di taglio
Numero di ripetizioni	50

Tabella 3.7 -Parametri fissi

3.3.2 Codifica delle variabili

Per le soluzioni si è scelta la 'Codified Variables' usando una stringa di 16 geni (bit). In particolare, i primi 8 fanno riferimento alla dose maxEUD alla vescica, i restanti alla dose al retto.

I valori delle dosi, rispetto allo studio precedente [2], sono stati implementati con valori più bassi di 1000 ed è diminuito anche il passo da 100 a 20. Il range imposto varia da 500 a 5000

cGy (a passi di 20). Per la codifica delle variabili è stato scelto un valore di numero binario da 0 a 225.

La decodifica avviene con i seguenti step:

- la conversione da numero binario a decimale;
- la somma di 25 al numero ottenuto;
- infine, si moltiplica per 20.

Nella figura 3.18 viene mostrato un esempio.

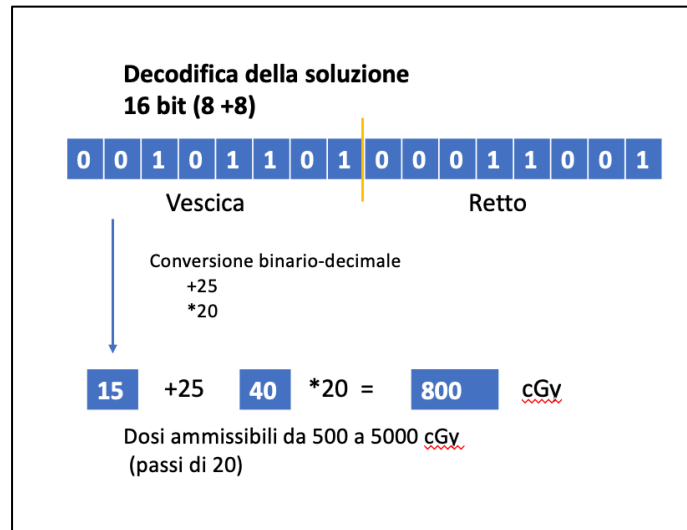


Figura 3.18– Codifica/Decodifica soluzioni

3.3.3 Tuning pc-pm

In questo lavoro di tesi si è cercato di ottimizzare i parametri di probabilità di crossover (pc) e la probabilità di mutazione (pm) specifici per ogni singolo cluster.

I valori che sono stati fatti variare sono:

- Pc: da 0.80 a 0.95 (a passi di 0.05);
- Pm: da 0.10 a 0.20 (a passi di 0.02).

Tutte le combinazioni testate, sono riportate nella tabella 3.8.

Numero combinazione	PC	PM
1	0,80	0,1
2	0,80	0,12
3	0,80	0,14
4	0,80	0,16
5	0,80	0,18
6	0,80	0,20

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	0,20
13	0,90	0,1
14	0,90	0,12
15	0,90	0,14
16	0,90	0,16
17	0,90	0,18
18	0,90	0,20
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	0,20

Tabella 3.8 - Combinazioni pc-pm

3.3.4 Risultati

Il tuning è stato eseguito su tutti i pazienti del dataset. Sono state eseguite 50 ripetizioni per ognuna delle 24 combinazioni ed è stata salvata ogni volta la soluzione migliore. In particolare, ciò è servito per avere una maggior stabilità dell'algoritmo per la scelta della coppia migliore.

Per identificare la coppia migliore sono stati seguiti quattro criteri di stabilità:

1. Numero di soluzioni uguali;
2. Numeri di soluzioni con fitness uguale;
3. Numero di soluzioni simili (soluzioni con almeno 15 bit su 16 uguali);
4. Valore di fitness minore.

I risultati ottenuti sono stati valutati andando ad analizzare la distribuzione dei risultati di ogni criterio per ogni coppia pc-pm in ogni cluster.

Per ogni criterio i dati sono stati normalizzati sul numero totale di ripetizioni. Essendo direttamente proporzionali alla bontà della stabilità, sono stati divisi il primo criterio per 50 (numero di ripetizioni), il secondo anch'esso per 50 (numero di ripetizioni), il terzo per 1225 (numero di combinazioni possibili) ed infine il quarto per 10 (valore usato per poter vedere meglio graficamente).

Tutti i grafici sono così direttamente confrontabili. Nelle figure 3.19, 3.20 e 3.21 si sono sommati i contributi derivanti da ogni singolo paziente. Invece, per quanto riguarda i criteri 1 e 3, è stato creato un grafico univoco per stabilire quale coppia avesse ottenuto un punteggio più elevato.

Cluster 1

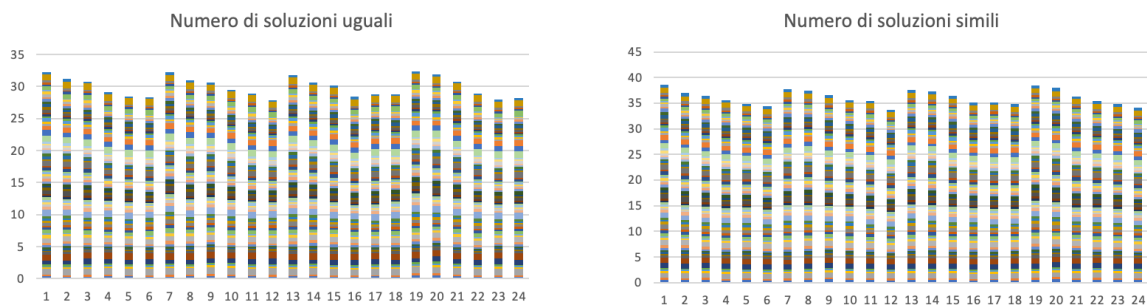


Figura 3.19- Tuning pc-pm Cluster 1

Cluster 2

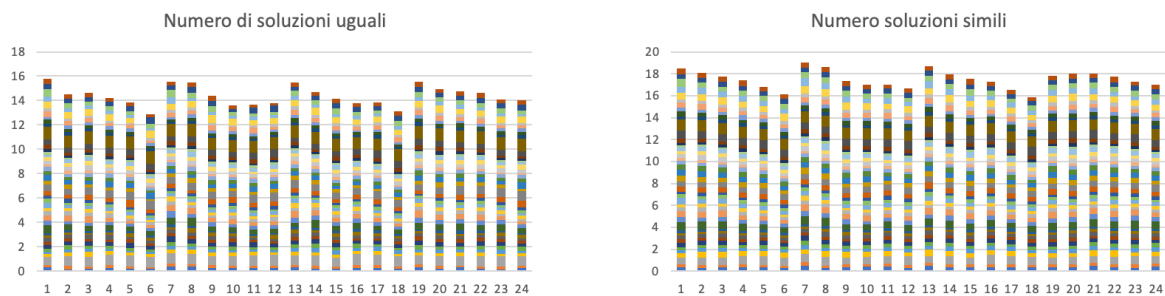


Figura 3.20- Tuning pc-pm Cluster 2

Cluster 3

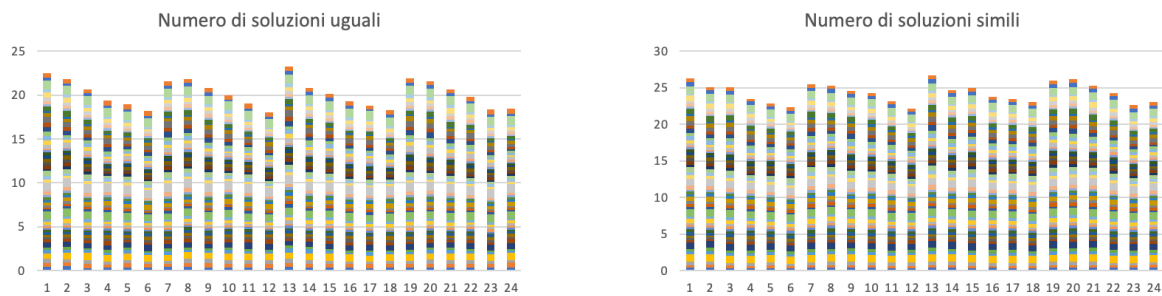


Figura 3.21- Tuning pc-pm Cluster 3

Avendo notato durante lo studio che i valori coincidevano sempre con il criterio numero 1, il criterio numero 2 è stato omesso. Il numero di soluzioni uguali, infatti, è lo stesso del numero di soluzioni con ugual fitness. Prima di procedere all'omissione di questo criterio si sono valutati anche i risultati delle analisi precedenti [1][2] e si sono notati sempre valori uguali.

Approccio simile è stato adottato anche con il criterio numero 4, ove la fitness migliore era uguale per tutte le 24 coppie pc-pm. Questo stava ad indicare che il nostro algoritmo riusciva sempre, in almeno una delle 50 ripetizioni a giungere in un punto di convergenza. Infatti, è stato scartato anche questo approccio.

Successivamente è stata fatta un'ulteriore valutazione andando ad analizzare, per ognuna delle 24 coppie di ogni cluster, la distribuzione. Queste sono poi state confrontate fra loro valutando la mediana.

Valori più alti indicano una maggior numero di soluzioni uguali, simili e ugual fitness.

Nella figura 3.22 , 3.23 e 3.24 vengono mostrate le distribuzioni delle soluzioni uguali e simili di ogni cluster.

Cluster 1

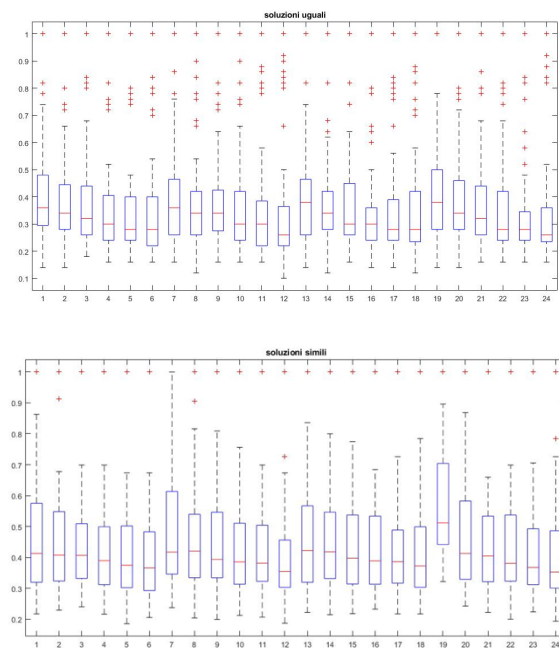


Figura 3.22- Distribuzioni coppie pc-pm Cluster 1

Cluster 2

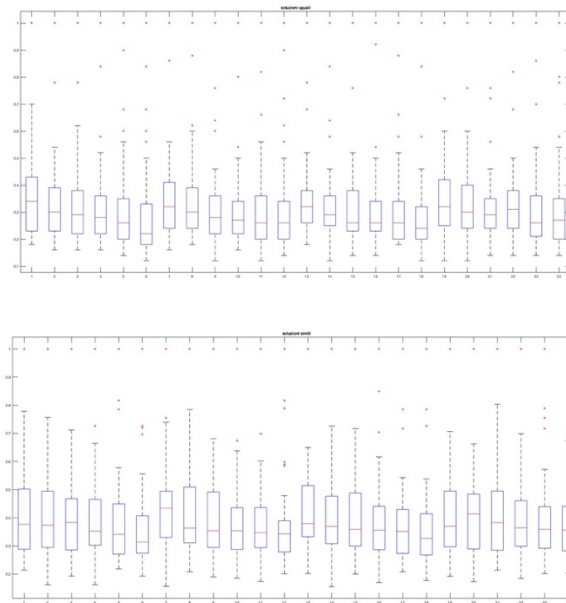


Figura 3.23- Distribuzioni coppie pc-pm Cluster 2

Cluster 3

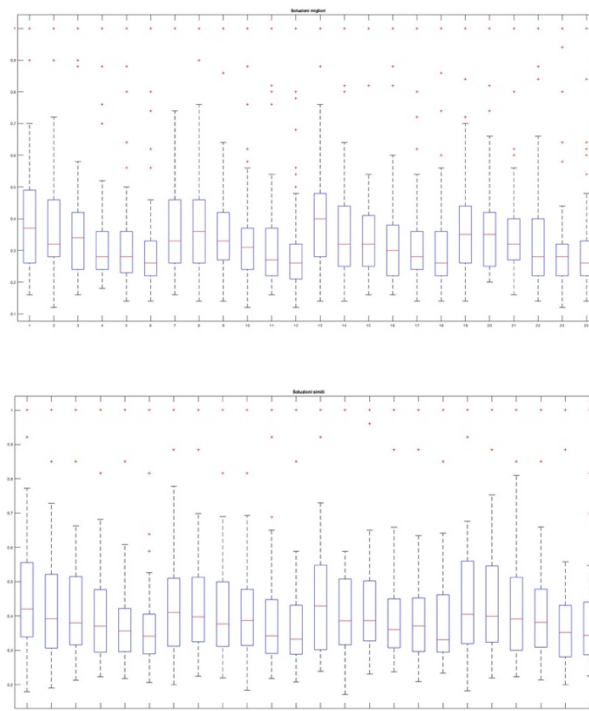


Figura 3.24- Distribuzioni coppie pc-pm Cluster 3

Sono state scelte per ogni cluster le combinazioni pc- pm che hanno ottenuto punteggi più elevati e che garantiscono quindi performance migliori. Queste vengono riportate in tabella 3.9.

	PC	PM
Cluster 1	0.95	0.10
Cluster 2	0.85	0.10
Cluster 3	0.90	0.10

Tabella 3.9- Combinazioni pc-pm scelte

Dopo aver stabilito la coppia pc-pm maggiormente adatta ad ogni cluster, è fatta una decodifica della soluzione per ottenere la dose vescica e retto corrispondente, con i valori impostati nell'algoritmo.

Nell'Appendice D si trovano tutti i pazienti dei vari cluster con relative dosi. In tabella 3.10 viene riportato un esempio di due pazienti per ogni cluster.

ID paziente	Cluster	Dose vescica	Dose retto
2	1	1660	580
53	1	1480	860
25	2	3220	820
226	2	860	500
3	3	940	1000
113	3	2460	620

Tabella 3.10- Esempio dosi

Capitolo 4

Valutazione dei piani di trattamento

Stabilite tutte le dosi MaxEUD per la vescica e per il retto, il passo successivo è consistito nell'andare a verificare l'effettiva validità clinica. Per questo compito, si è fatto affidamento sul software Raystation. Con esso si sono provati a creare dei piani di trattamento imponendo per ogni paziente i valori in uscita dalla nostra rete.

4.1 GPS

Per confrontare i piani ottenuti si è usato un algoritmo di autoplanning implementato dall'azienda "Tecnologie Avanzate" chiamato GPS 4.0. Questo consente la pianificazione automatizzata e l'ottimizzazione dei piani VMAT.

In particolare, la dose ideale viene generata utilizzando un algoritmo che consente la copertura ottimale del target. La riduzione della dose, invece, viene calcolata utilizzando informazioni di imaging morfologiche e quantitative. La versione 4.0 sviluppata in collaborazione con il Politecnico di Torino permette di ottenere una maggior personalizzazione del trattamento e riduce notevolmente i tempi di calcolo. Infatti, calcolare un piano per un paziente occorrono circa 5 minuti.

Tutte le dosi prodotte dall'autoplanning sono riportate in Appendice D confrontate con quelle estratte durante questo studio e quelle della RBF [2].

In figura 4.1 viene riportato un esempio della grafica del software a seguito della creazione di un piano terapeutico, dove si può vedere su immagini 2D la zona irradiata (di color azzurro) con relative segmentazioni dei distretti anatomici. A destra, invece, è visibile il grafico DVH con sotto le ROI interessate in cui viene descritto il relativo volume e la dose irradiata.



Figura 4.1- Creazione piano tramite Raystation

4.2 Clinical goal

Per valutare la robustezza dei piani creati con le dosi assegnate alla vescica e al retto, sono stati imposti degli obiettivi clinici, meglio chiamati *clinical goal*. Questi sono basati sull'irradiazione massima correlata con il volume della dose nelle zone anatomiche critiche.

Ogni Clinical goal ha una priorità specifica che corrisponde ad un punteggio. Lo score finale, infatti, è basato sulla somma di queste priorità. Più il valore è alto, migliore è il piano creato. Ciò consente di avere rapidamente un'idea di robustezza del piano.

Nella tabella 4.1 sono elencati i clinical goal utilizzati, con relativa priorità, la ROI interessata e le condizioni limite.

Clinical Goals

Dose	Priority	ROI/POI	Clinical goal
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	40	Prostate	At least 6670 cGy at 95.0 % volume
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	40	Prostate	At most 7510 cGy at 2.0 % volume
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	30	Rectum	At most 5800 cGy at 15.0 % volume
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	30	Rectum	At most 6700 cGy at 10.0 % volume
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	50	Rectum	At most 6000 cGy average dose
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	30	Bladder	At most 6400 cGy at 25.0 % volume
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	50	Bladder	At most 4000 cGy average dose
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	30	Femur_Head_R	At most 4400 cGy average dose
Plan dose: GPS 4_0 (CT 1)	30	Femur_Head_L	At most 4400 cGy average dose

Tabella 4.1- Clinical Goal

4.3 Valutazione tramite software

Tutti i piani ottenuti dal GA sono stati valutati singolarmente tramite il software TPS Raystation. In particolare, è stato assegnato ad ognuno di essi un punteggio (score) che indica la bontà del piano creato con i parametri inseriti.

Definiti gli obiettivi e i vincoli per la zona anatomica desiderata, il sistema crea un piano che corrisponde il più possibile a questi criteri entro i limiti della macchina di trattamento[5].

Il punteggio massimo è di 330, somma di tutti i punteggi dei clinical goal imposti. Viene mostrato in tabelle 4.2 un esempio. Nella colonna più a destra, invece, è stato inserito il punteggio percentuale.

ID Paziente	Dose vescica	Dose retto	Score	Score (%)
12	4360	760	330	100
109	1160	740	297,84	90,25
138	1460	1040	330	100
161	1240	1000	326,05	98,80

Tabella 4.2- Esempio score piani

Durante l'analisi è stato tenuto conto dei pazienti tenuti da parte per il validation set. Essi sono stati testati con la combinazione pc-pm scelta.

I risultati ottenuti hanno score maggiore del 90% nel cluster 1 e nel cluster 3. Invece, si sono ottenute performance peggiori nel cluster 2, ma i valori sono comunque in linea con gli altri metodi usati come confronto. Inoltre, il cluster 2 è quello che ha mostrato più criticità durante tutto il lavoro. Di conseguenza, sarebbe opportuno approfondire e magari svolgere una divisione di quest'ultimo.

Capitolo 5

Confronto piani di trattamento

I piani di trattamento ottenuti con i valori di maxEUD ammissibili sono stati riportati in appendice D e confrontati sia con quelli ottenuti precedentemente [2] che con quelli ricavati tramite l'autopanning GPS. Il grafico in figura 5.1 riporta la distribuzione delle dosi maxEUD ottenute da tutti i pazienti del nuovo studio. Da una prima analisi, come riportato in tabella 5.1, si evince che rispettivamente circa il 3% delle dosi alla vescica ed il 75% al retto si attestano nel range tra 500 e 1000 cGy. Questo rappresenta un valore decisamente elevato specialmente per il retto, che conferma la decisione iniziale di questo studio di tesi, ovvero provare ad avere dosi più contenute per queste zone anatomiche.

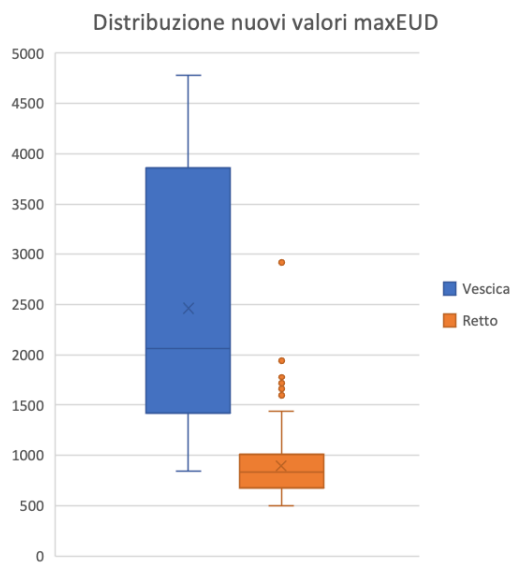


Figura 5.1 - Distribuzione nuove dosi

Dosi range 500-1000 cGy		
	Dosi vescica	Dosi retto
Numero di dosi	5	132
Percentuale su totale	2,84%	75,01%

Tabella 5.1- Distribuzione nuove dosi

Per la valutazione è stato utilizzato lo stesso algoritmo di Raystation in modo tale da rendere i piani direttamente confrontabili.

Nei paragrafi successivi verrà confrontato lo studio in questione con i risultati derivanti dal RBF[2] e, successivamente, con l'algoritmo di autoplanning in uso in molti reparti radiologici.

Tutti gli score sono confrontati in appendice E.

5.1 Confronto con risultati precedenti [2]

I piani di trattamento ottenuti sono stati confrontati con quelli in uscita dallo studio precedente RBF [2]. L'operazione è stata svolta con lo scopo di verificare se vi siano dei miglioramenti avendo ottimizzato i parametri del GA e avendo variato le dosi iniziali fornite per l'allenamento della rete neurale con valori più bassi.

In figura 5.2 e' rappresentata la distribuzione delle dosi 'New' a confronto con quelle RBF[2].

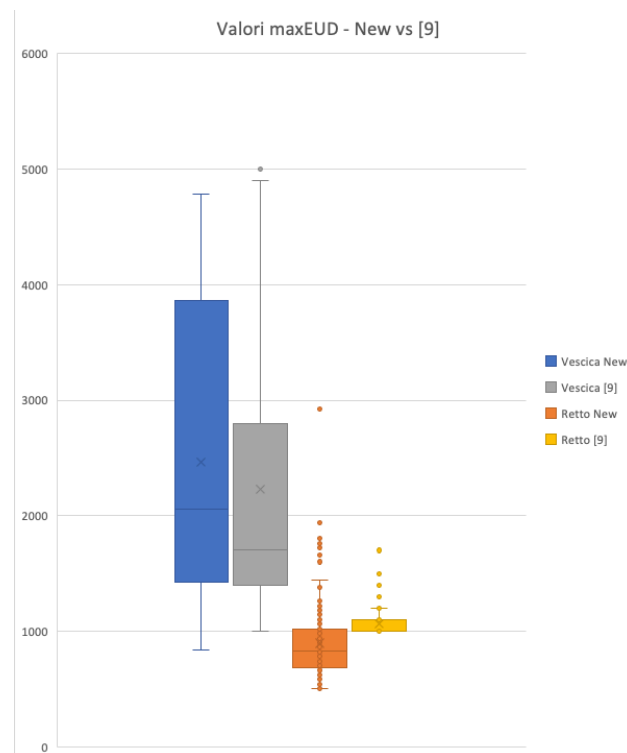


Figura 5.2 - Dosi New vs RBF [2]

In tabella 5.2, invece, le percentuali ottenute, suddivise per cluster, ove sono evidenziate le occorrenze delle dose più basse e più alte rispetto a quelle ottenute RBF[2].

In tutti e 3 i cluster tra il 74 e 80% delle nuove dosi al retto risultano essere più basse rispetto a quelle precedenti. Solamente il 38-41% sono da attribuire alla vescica.

Guardando invece le dosi complessive, circa il 58,52 % delle nuove dosi è più basso di quelle precedenti.

	Cluster 1		Cluster 2		Cluster 3		Totale dosi
	Vescica	Retto	Vescica	Retto	Vescica	Retto	
Dosi minori	39,24%	74,68%	32,55%	79,06%	41,07%	80,35%	58,52%
Dosi uguali	2,53%	3,79%	0%	0 %	0%	1,78%	1,70%
Dosi maggiori	55,69%	18,98%	67,44%	20,93%	58,93%	17,85%	39,77%

Tabella 5.2 -Analisi dosi New vs RBF[2]

Sono riportati in tabella 5.3 i risultati percentuali degli score dei vari piani di trattamento in uscita dopo la valutazione da parte del software Raystation, in tutti i casi si tratta di punteggi molto elevati, superiori al 90%, quindi piani di trattamento clinicamente validi, da notare che i piani denominati “New” hanno punteggi più elevati dei precedenti.

Cluster 1		Cluster 2		Cluster 3		Totale	
New	RBF [2]	New	RBF [2]	New	RBF [2]	New	RBF [2]
96,61%	93,14%	90,79%	90,95%	92,98%	92,71%	94,03%	92,47%

Tabella 5.3 - Score dosi New vs RBF[2]

Un ulteriore confronto che ci si era imposti come obiettivo di partenza dello studio consisteva nel valutare i pazienti in cui lo studio [2] non aveva funzionato in maniera egregia in modo tale da andar a visualizzare se con queste migliorie fosse possibile ottenere punteggi migliori.

Di conseguenza si sono analizzati i pazienti in cui il punteggio percentuale è inferiore al 90%. Su 32 pazienti che risultavano essere in questo range, in 22 casi si sono ottenuti punteggi più elevati con i nuovi parametri specifici per cluster. Infatti, la media di miglioramento è del 4%, con picchi anche del 14%. La tabella 5.4 riportata in seguito ne fornisce una rappresentazione per una più facile comprensione.

In figura 5.3 gli score di tutti e 32 i pazienti selezionati.

	Score inferiore al 90% in RBF[2]	Miglioramento con dosi New
Pazienti	32	22 (circa 69% dei casi)

Tabella 5.4 - Confronto miglioramenti

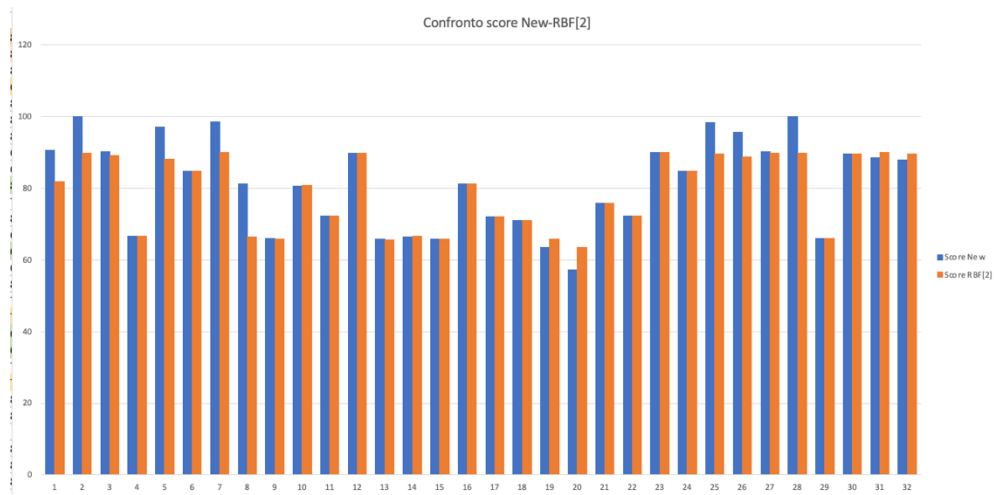


Figura 5.3- Confronto score

Il grafico in figura 5.3 mostra score simili per la maggior parte dei casi, si vedono dei picchi di color blu, che stanno ad indicare dove il nostro algoritmo funziona meglio.

Ci si è soffermati proprio su questi pazienti, andando a guardare i cluster di appartenenza e studiando se si ottengono risultati migliori usando dosi più alte o più basse.

La distribuzione dei pazienti analizzati, con score inferiore al 90% nel RBF[2] viene mostrata in tabella 5.5 e risulta omogenea nei 3 cluster.

Pazienti	
Cluster 1	11
Cluster 2	10
Cluster 3	11

Tabella 5.5 - Distribuzione pazienti

Vengono riportati in tabella 5.6 i pazienti con differenza maggiore a 5 punti percentuali tra score RBF[2] ed i piani appena creati, l'elenco completo dei 32 pazienti con relative differenze di score e' riportato in appendice F.

È particolarmente rilevante il fatto che nonostante il cluster 2 sia quello che ha sempre dato qualche problemino, nella scelta di combinazioni migliori e negli mse poiché aveva valori elevati, non è presenti tra questi, ma sono presenti solamente 4 pazienti del cluster 1 e 3 pazienti del cluster 3.

Paziente	Cluster	Score New	Score RBF[2]	Differenza score
89	1	100	89,64	10,35
122	1	96,98	88,09	8,89
180	1	98,56	89,98	8,58
184	1	81,14	66,40	14,73
113	3	98,38	89,60	8,78
130	3	95,50	88,67	6,82
187	3	99,98	89,82	10,15

Tabella 5.6 - Differenze score

Si è provati ad andare ad analizzare le dosi imposte per veder se ci fosse una correlazione, in figura 5.4 e 5.5 i valori a confronto tra dosi alla vescica e retto dei pazienti presi in esame nella tabella 5.6.

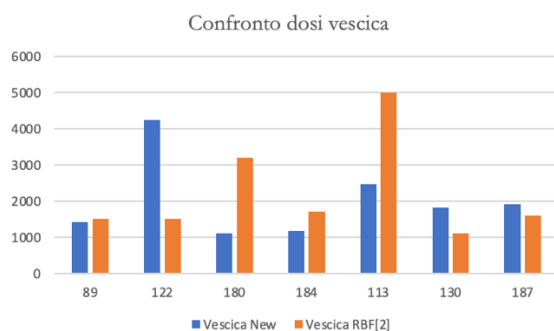


Figura 5.4 - Confronto dosi vescica

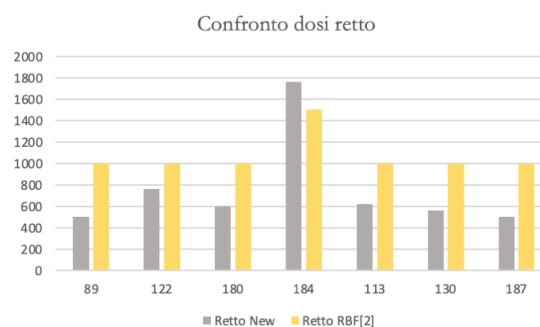


Figura 5.5 - Confronto dosi retto

Da una prima valutazione si evince che la discriminante potrebbe esser la dose al retto. In 6 casi su 7 è inferiore e si registrano risultati migliori.

Per confermare questa ipotesi si è andati a controllare, questa volta, su tutto il dataset di pazienti, se effettivamente dove le dosi al retto erano più basse i risultati erano migliori.

Ci si riconduce alla tabella 5.2, ove indica che tra il 74% e l'80%, dipende dal cluster, delle dosi al retto sono risultate più basse.

Andando a controllare su tutti i pazienti si evince che usando dosi più basse per il retto, in 114 casi su 134 si hanno score con punteggi maggiori o uguali. Si tratta del 85% del totale.

In questo modo si può dire che la dose al retto è un fattore rilevante per la qualità del piano creato.

5.2 Confronto GPS e risultati ottenuti

Successivamente, i piani ottenuti sono stati anche confrontati con l'algoritmo di autoplanning GPS 4.0 di Tecnologie Avanzate per guardare se vi è una discrepanza tra i piani creati in automatico dal software, in uso in molti ospedali, ed i piani uscenti dal nostro algoritmo.

In figura 5.6 è disponibile la distribuzione delle dosi New a confronto con quelle ottenute con l'autoplanning. Da una prima visione quelle ottenute in automatico sono più concentrate per quanto riguarda la vescica, hanno mediana molto inferiore a quelle create in questo studio, mentre, guardando il retto, la situazione sembra invertirsi.

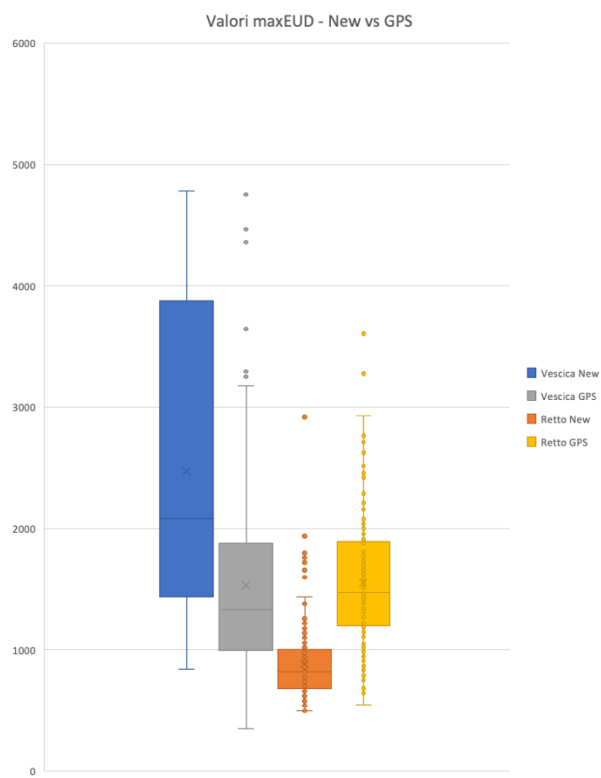


Figura 5.6 - Dosi New vs GPS

I risultati visibili in tabella 5.7 evidenziano dosi più basse nei piani creati con picchi del 98% nel cluster 3 rispetto alle dosi automatiche. Come dal confronto con [2] le dosi che hanno evidenza rilevante sono le dosi al retto rispetto a quelle alla vescica.

	Cluster 1		Cluster 2		Cluster 3		Totale dosi
	Vescica	Retto	Vescica	Retto	Vescica	Retto	
Dosi minori	24,67%	93,51%	34,88%	97,67%	32,73%	98,18%	62,64%
Dosi uguali	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Dosi maggiori	73,33 %	6,49%	65,12%	2,33%	67,27%	1,81%	37,36%

Tabella 5.7- Analisi dosi New vs GPS

Invece, nella tabella 5.8 sono visibili gli score percentuali dei punteggi dei piani creati New confrontati con quelli tramite GPS. Anche in questo caso risultano migliori i piani creati ottimizzando i parametri rispetto a quelli ottenuti con l'algoritmo automatico.

Cluster 1		Cluster 2		Cluster 3		Totale	
New	GPS	New	GPS	New	GPS	New	GPS
96,61%	94,59%	90,79%	89,09%	92,98%	92,40%	94,03%	92,55%

Tabella 5.8- Score dosi New vs GPS

Anche in questa occasione è stato fatto un confronto paziente per paziente per controllare quelli che avevano avuto score inferiori al 90% nell'autoplanning, se in questo caso il nostro algoritmo è riuscito ad ottenere anche qui punteggi migliori.

In tabella 5.9 è mostrata la percentuale di piani migliorati con il nuovo metodo.

Su 49 pazienti, ben 44 hanno punteggi più alti, si parla circa del 90%.

Mostrati in figura 5.7 il confronto fra score.

	Score inferiore al 90% in GPS	Miglioramento con dosi New
Pazienti	49	44 (circa 90% dei casi)

Tabella 5.9- Confronto miglioramenti

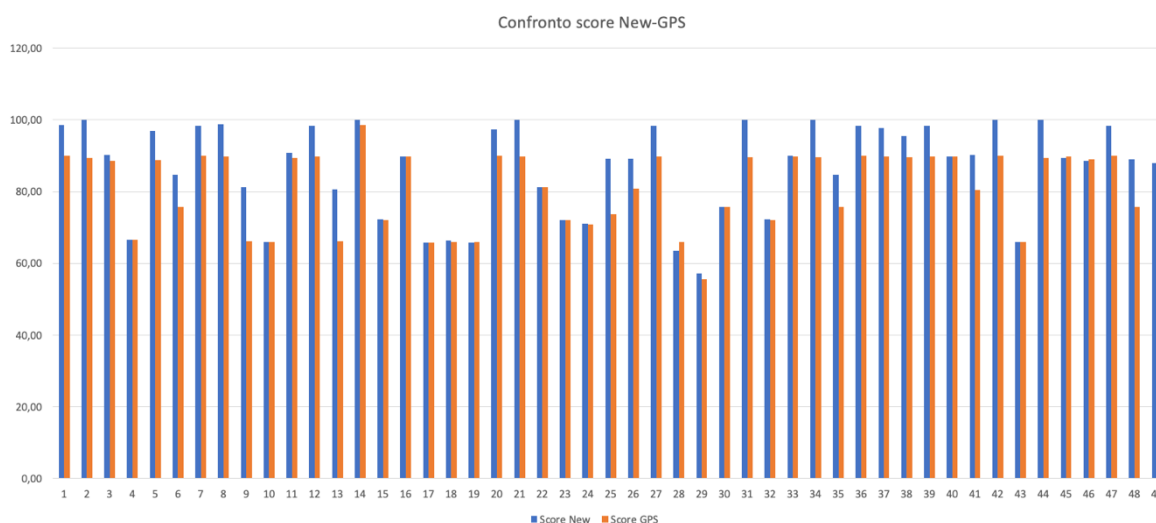


Figura 5.7 - Confronto score

La distribuzione dei pazienti è riportata in tabella 5.10, anche qui risulta omogenea nei vari cluster.

Pazienti	
Cluster 1	15
Cluster 2	16
Cluster 3	18

Tabella 5.10 - Distribuzione pazienti

Sono stati selezionati i pazienti con differenza di score maggiore di 5 punti percentuali, vengono riportati in tabella 5.11, con relativo cluster di appartenenza. L'elenco di tutti i 49 pazienti è presente nell'appendice F.

Paziente	Cluster	Score New	Score GPS	Differenza Score
5	1	98,54	89,96	8,58
12	1	100,00	89,43	10,57
122	1	96,98	88,82	8,16
126	1	84,74	75,76	8,98
128	1	98,43	89,97	8,46
161	1	98,80	89,70	9,11
184	1	81,14	66,21	14,93
236	1	98,44	89,85	8,59
237	1	80,53	66,19	14,34
194	2	100,00	89,76	10,24
211	2	89,18	73,80	15,39
214	2	89,18	80,77	8,42
217	2	98,39	89,85	8,55
248	2	100,00	89,51	10,49
90	3	100,00	89,55	10,45
96	3	84,74	75,76	8,98
113	3	98,38	89,97	8,42
119	3	97,78	89,78	7,99
130	3	95,50	89,65	5,85
158	3	98,32	89,85	8,48
177	3	90,13	80,52	9,60
187	3	99,98	89,94	10,05
192	3	100,00	89,45	10,55
230	3	98,36	89,98	8,38
242	3	89,07	75,76	13,32
254	3	87,95	75,01	12,95

Tabella 5.11- Differenza score

Anche qui, come nel caso del confronto con i valori ottenuti nella RBF[2], si sono analizzati i valori di dosi alla vescica e al retto, per vedere se ci sono dati rilevanti.

In figura 5.8 e 5.9 le dosi confrontate.

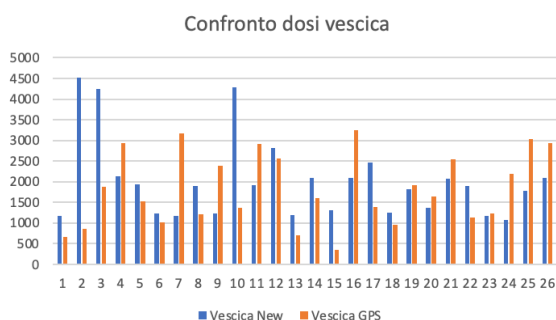


Figura 5.8- Confronto dosi vescica

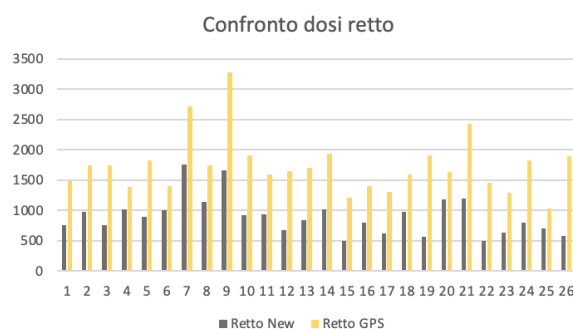


Figura 5.9- Confronto dosi retto

In questa situazione, nella totalità dei casi le dosi al retto del nuovo algoritmo sono risultate più basse rispetto a quelle di autoplanning ed hanno realizzato punteggi migliori.

Andando a controllare su tutti i pazienti del dataset si evince che usando dosi più basse per il retto, in 151 casi su 168 si hanno score con punteggi maggiori o uguali. Si tratta di circa l'89% del totale.

Con ciò si arriva alla conclusione che valori maxEUD al retto più bassi sono rilevanti dal punto di vista dello score del piano di trattamento e migliorano le performance di quest'ultimo.

Capitolo 6

Conclusioni

Con il presente lavoro di tesi si era partiti con l'intento di andare ad esplorare se salvaguardando gli organi a rischio, con dosi di radiazioni più basse, si riusciva ad ottenere piani di trattamento radioterapeutici clinicamente validi. Questa idea era scaturita da uno studio precedente in cui si era visto che molti valori di maxEUD assegnati dall'algoritmo di autoplanning presentavano valori più bassi di quelli che si erano imposti come soglia minima.

I piani generati in questo studio, ottimizzando i parametri della RBFNN e del GA, hanno dato risultati molto incoraggianti.

Tutti i piani validati hanno assunto punteggi sempre uguali o migliori del planning automatico, anche i pazienti che precedentemente avevano ricevuto score bassi, in questo caso hanno ricevuto punteggi più alti.

Ritengo essere un ottimo risultato, c'è da ricordare che lo studio è stato molto oneroso in termini di tempo computazione, ma una volta estratti tutti i parametri consente in poco tempo di creare un piano per un nuovo paziente ad hoc.

Infine, si hanno avuto dei risultati leggermente più bassi per il cluster 2, risulta ancora quello più problematico, probabilmente bisognerebbe effettuare un taglio multiplo a priori, lavorare su 4 cluster ed andare ad eseguire nuovamente il tuning di tutti i parametri.

A. APPENDICE A

Combinazioni migliori

Cluster 1

ID Paziente	Neuroni	Eta_w	Eta_c	Eta_sigma
2	14	0,1	0,5	0,4
5	16	0,2	0,5	0,3
6	10	0,1	0,5	0,4
7	16	0,3	0,4	0,2
9	18	0,5	0,4	0,3
12	16	0,4	0,2	0,3
13	18	0,4	0,1	0,5
17	16	0,2	0,3	0,3
26	18	0,5	0,4	0,1
27	12	0,1	0,2	0,1
29	20	0,1	0,4	0,1
31	8	0,1	0,5	0,4
36	18	0,1	0,4	0,3
39	16	0,1	0,4	0,3
41	8	0,1	0,4	0,5
43	10	0,1	0,3	0,3
45	10	0,1	0,3	0,5
47	18	0,1	0,3	0,4
49	20	0,1	0,2	0,4
52	12	0,1	0,4	0,5
53	18	0,1	0,2	0,2
63	16	0,1	0,3	0,2
68	18	0,1	0,5	0,1
87	10	0,1	0,2	0,5
89	14	0,1	0,3	0,1
91	14	0,4	0,5	0,3
95	14	0,1	0,2	0,4
109	20	0,1	0,5	0,4
120	10	0,1	0,5	0,3
121	14	0,4	0,1	0,4
122	10	0,2	0,2	0,2
124	14	0,1	0,3	0,3
126	20	0,1	0,4	0,1
127	8	0,2	0,4	0,3

128	20	0,1	0,5	0,1
136	18	0,4	0,2	0,4
138	12	0,1	0,1	0,5
140	18	0,2	0,4	0,4
146	12	0,4	0,3	0,3
150	12	0,1	0,4	0,3
151	10	0,2	0,4	0,4
154	18	0,1	0,4	0,5
156	16	0,2	0,1	0,2
160	16	0,1	0,2	0,3
161	16	0,1	0,3	0,1
166	14	0,1	0,3	0,2
167	20	0,3	0,5	0,4
172	20	0,5	0,3	0,5
176	10	0,4	0,4	0,1
180	16	0,1	0,5	0,2
181	16	0,1	0,3	0,3
183	12	0,1	0,4	0,3
184	14	0,1	0,5	0,3
188	20	0,4	0,5	0,2
189	16	0,1	0,4	0,4
190	12	0,1	0,5	0,4
195	10	0,2	0,4	0,5
202	18	0,1	0,5	0,2
203	18	0,4	0,3	0,3
205	16	0,1	0,3	0,5
207	18	0,1	0,2	0,5
208	8	0,1	0,2	0,4
210	12	0,1	0,3	0,1
212	10	0,4	0,5	0,4
213	10	0,1	0,4	0,5
215	14	0,5	0,1	0,5
219	14	0,4	0,5	0,1
220	18	0,5	0,5	0,5
222	10	0,1	0,2	0,3
224	14	0,3	0,1	0,1
225	14	0,5	0,5	0,5
233	16	0,1	0,1	0,4
234	16	0,1	0,2	0,5
235	10	0,1	0,4	0,4
236	12	0,4	0,2	0,4
237	20	0,1	0,3	0,1
244	20	0,5	0,3	0,4
251	10	0,1	0,3	0,5
253	18	0,1	0,1	0,1

Tabella A.1 - Combinazioni migliori Cluster 1

Cluster 2

ID Paziente	Neuroni	Eta_w	Eta_c	Eta_sigma
10	12	0,2	0,3	0,4
14	20	0,1	0,5	0,1
15	16	0,1	0,1	0,4
21	16	0,5	0,3	0,5
25	16	0,1	0,3	0,4
30	12	0,2	0,4	0,2
33	20	0,1	0,2	0,3
58	18	0,1	0,5	0,1
60	14	0,2	0,2	0,4
61	12	0,1	0,5	0,3
64	16	0,1	0,3	0,2
65	20	0,1	0,3	0,4
75	14	0,4	0,3	0,2
92	12	0,3	0,3	0,5
112	18	0,1	0,5	0,5
115	16	0,1	0,4	0,4
118	12	0,4	0,2	0,4
132	20	0,2	0,4	0,4
137	16	0,2	0,5	0,4
152	14	0,1	0,4	0,1
153	12	0,1	0,4	0,5
169	20	0,1	0,2	0,5
170	12	0,4	0,5	0,1
173	14	0,1	0,3	0,3
175	14	0,2	0,2	0,5
182	12	0,3	0,2	0,2
185	14	0,1	0,5	0,5
193	10	0,2	0,4	0,2
194	18	0,1	0,5	0,3
196	12	0,5	0,3	0,3
201	20	0,3	0,2	0,4
209	18	0,3	0,2	0,2
211	12	0,1	0,1	0,1
214	14	0,2	0,1	0,5
217	16	0,2	0,3	0,5

226	10	0,1	0,1	0,3
231	20	0,1	0,4	0,4
238	14	0,1	0,2	0,1
243	18	0,1	0,4	0,3
246	20	0,1	0,5	0,4
247	14	0,1	0,4	0,1
248	12	0,2	0,3	0,1
249	18	0,1	0,3	0,2
252	16	0,1	0,4	0,3

Tabella A.2 - Combinazioni migliori Cluster 2

Cluster 3

ID Paziente	Neuroni	Eta_w	Eta_c	Eta_sigma
1	18	0,1	0,2	0,3
3	18	0,2	0,4	0,1
4	20	0,3	0,4	0,1
8	12	0,4	0,5	0,3
11	20	0,3	0,5	0,1
16	16	0,4	0,2	0,2
18	18	0,1	0,3	0,3
20	20	0,1	0,2	0,1
22	14	0,1	0,1	0,4
23	10	0,1	0,1	0,1
24	12	0,1	0,4	0,5
34	10	0,1	0,3	0,5
40	20	0,2	0,1	0,3
48	18	0,1	0,5	0,4
62	16	0,1	0,5	0,1
73	14	0,1	0,4	0,3
90	20	0,1	0,3	0,4
94	14	0,1	0,4	0,4
96	20	0,4	0,3	0,3
110	14	0,2	0,3	0,4
111	12	0,4	0,5	0,1
113	18	0,2	0,2	0,2
114	18	0,5	0,5	0,5
117	10	0,5	0,2	0,3
119	20	0,2	0,4	0,5
123	18	0,1	0,1	0,4
129	20	0,2	0,2	0,4
130	18	0,3	0,1	0,3
131	20	0,2	0,5	0,4
139	18	0,5	0,1	0,5

142	18	0,1	0,5	0,4
143	12	0,1	0,5	0,3
155	16	0,3	0,5	0,1
158	10	0,1	0,5	0,1
159	18	0,1	0,1	0,5
162	18	0,2	0,1	0,1
163	10	0,1	0,4	0,4
164	14	0,4	0,1	0,5
168	18	0,2	0,2	0,4
177	14	0,1	0,3	0,5
178	12	0,1	0,5	0,3
187	12	0,1	0,4	0,1
191	12	0,1	0,5	0,5
192	20	0,1	0,5	0,4
197	20	0,3	0,2	0,2
198	20	0,1	0,2	0,5
199	16	0,1	0,4	0,4
200	10	0,5	0,2	0,1
223	20	0,1	0,2	0,5
229	20	0,2	0,2	0,2
230	20	0,1	0,4	0,3
240	14	0,2	0,2	0,4
242	12	0,2	0,1	0,4
245	18	0,1	0,1	0,2
250	16	0,1	0,4	0,2
254	12	0,3	0,2	0,4

Tabella A.3 - Combinazioni migliori Cluster 3

B. APPENDICE B

Risultati training RBFNN – Confronto tra target e il valore di fitness

CLUSTER 1

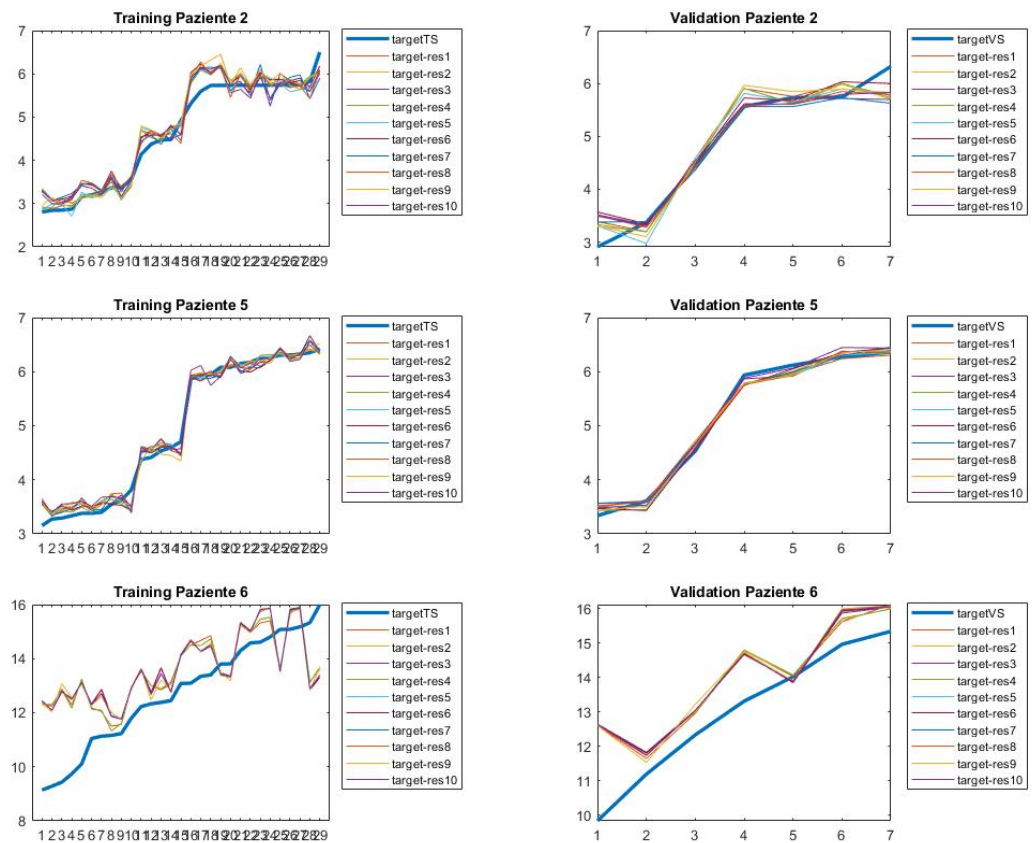


Figura B.1 – Pazienti 2 -5- 6

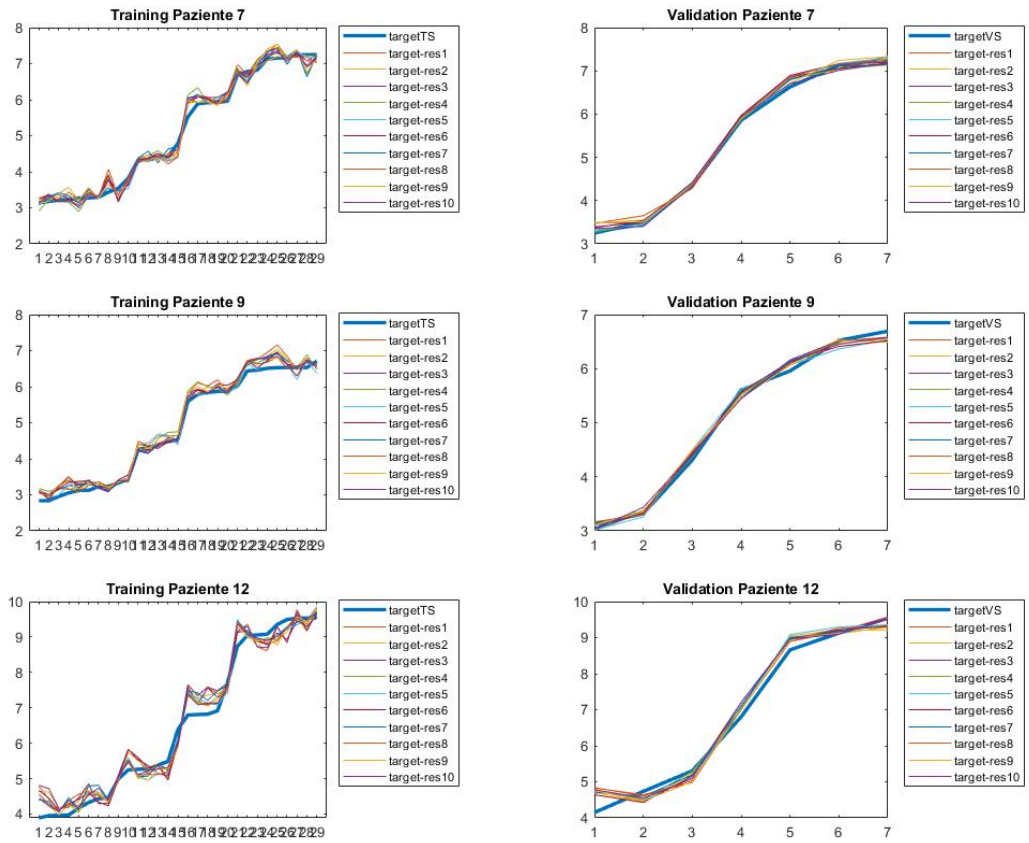


Figura B.2 - Pazienti 7-9-12

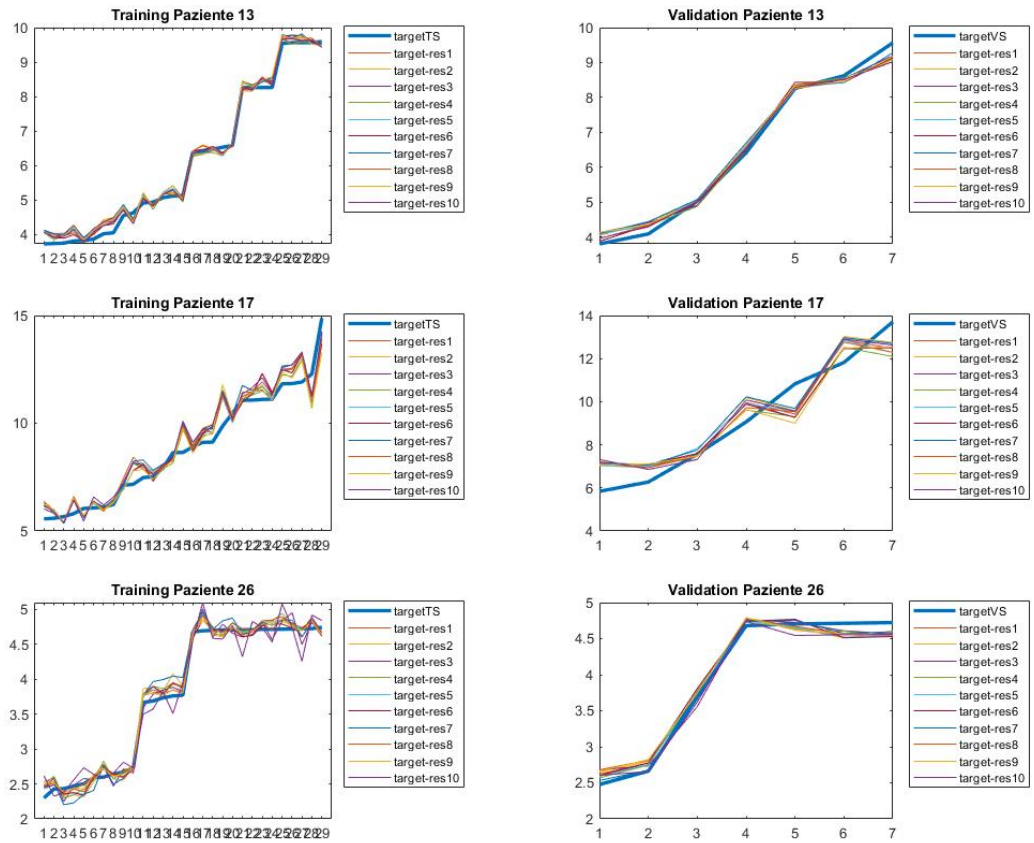


Figura B.3 - Pazienti 13-17-26

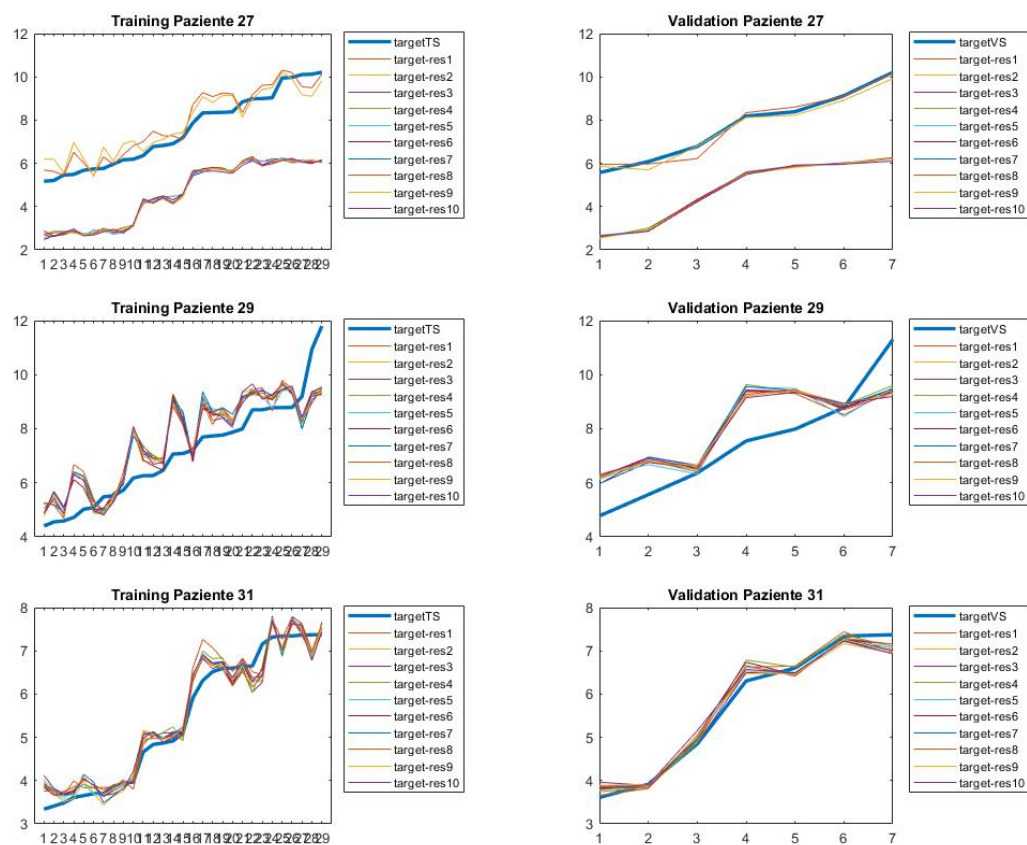


Figura B.4 -Pazienti 27-29-31

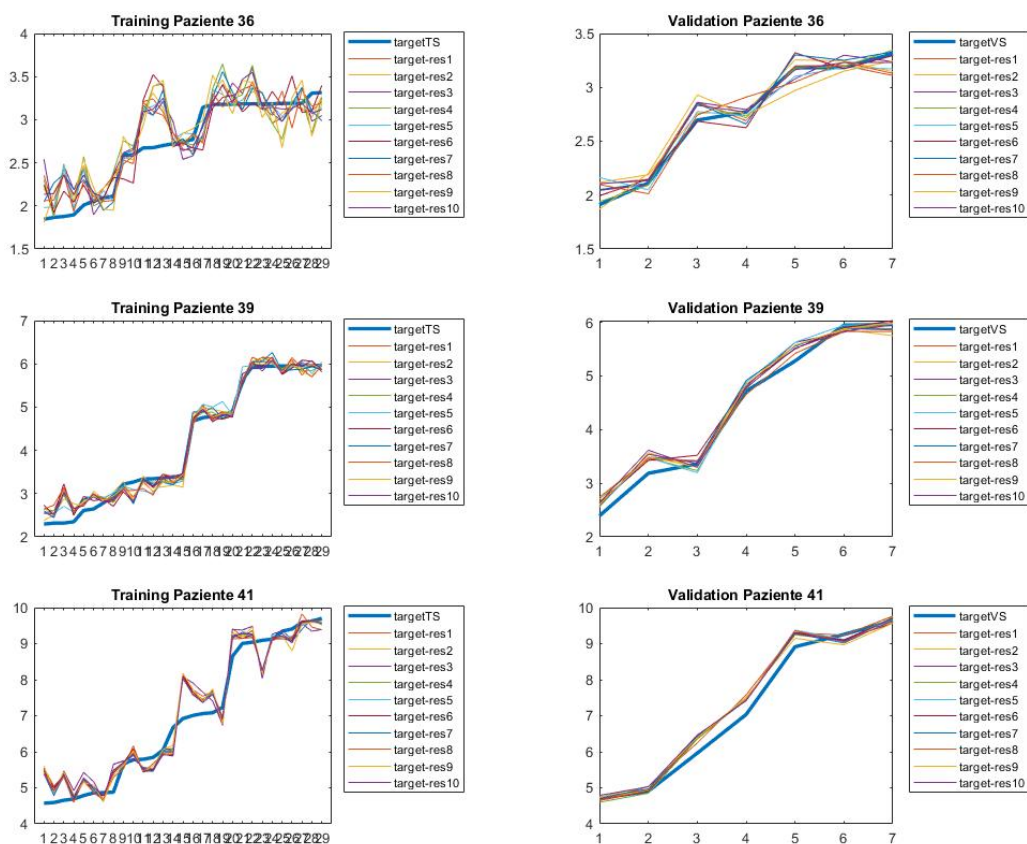


Figura B.5 - Pazienti 36 -39 -41

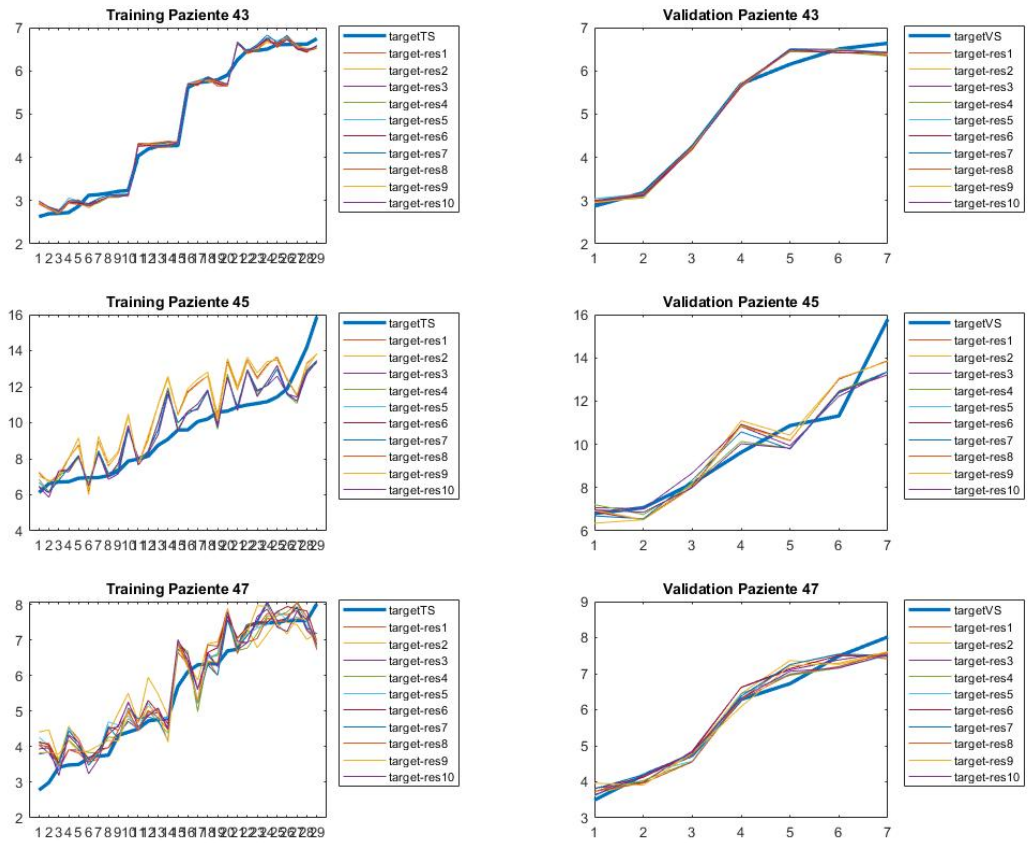


Figura B.6 - Pazienti 43 -45 -47

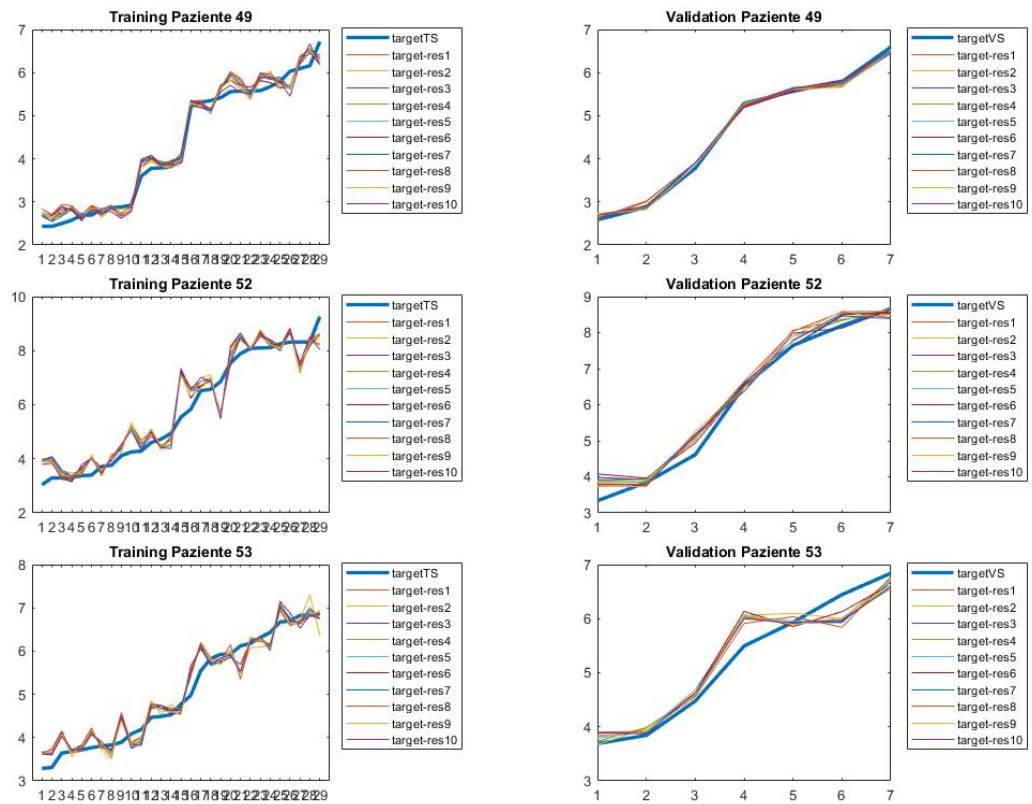


Figura B.7 - Pazienti 49 -52 -53

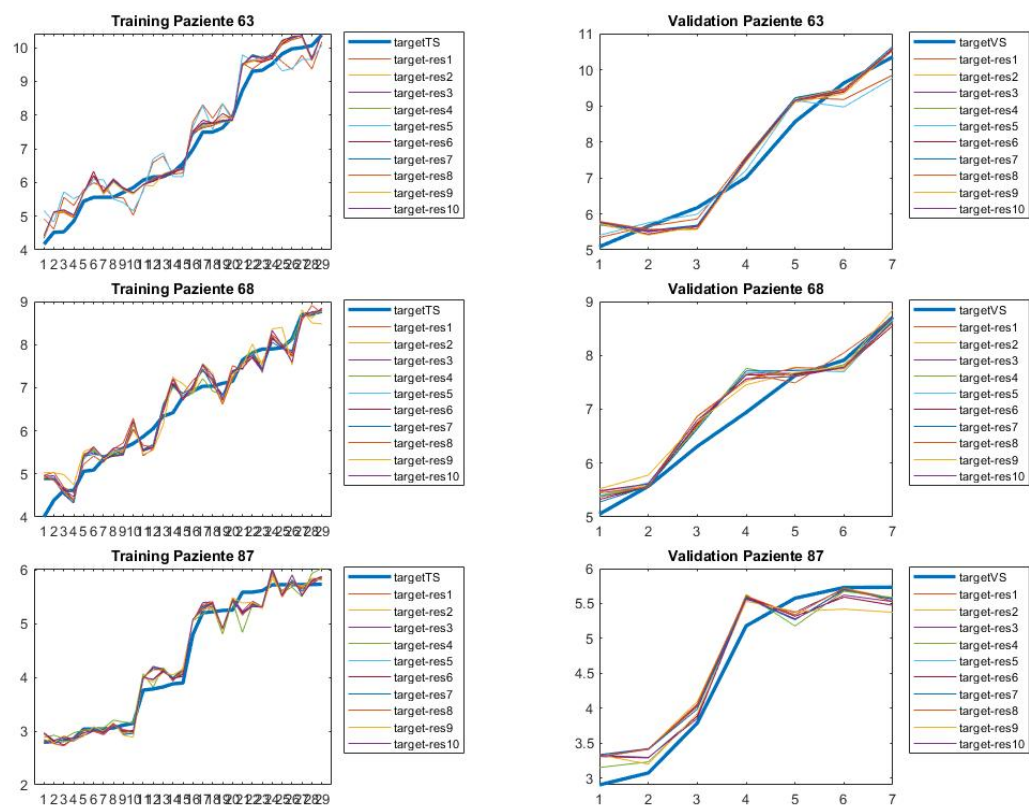


Figura B.8 - Pazienti 63 -68 -87

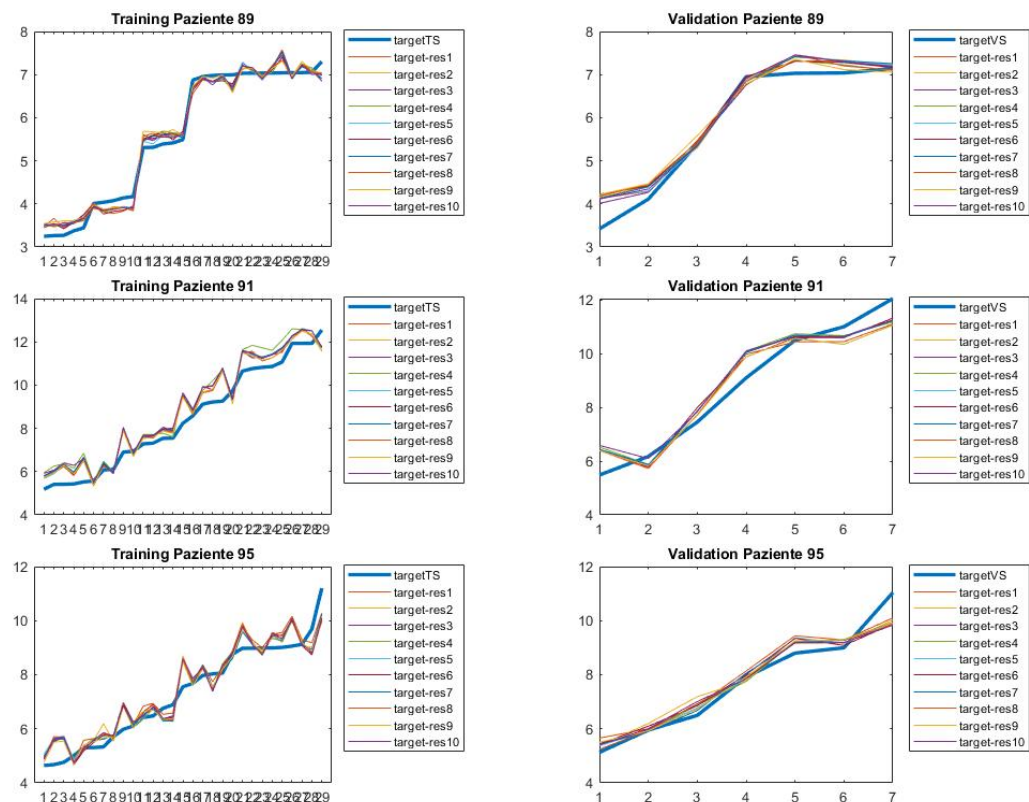


Figura B.9 - Pazienti 89 -91 -95

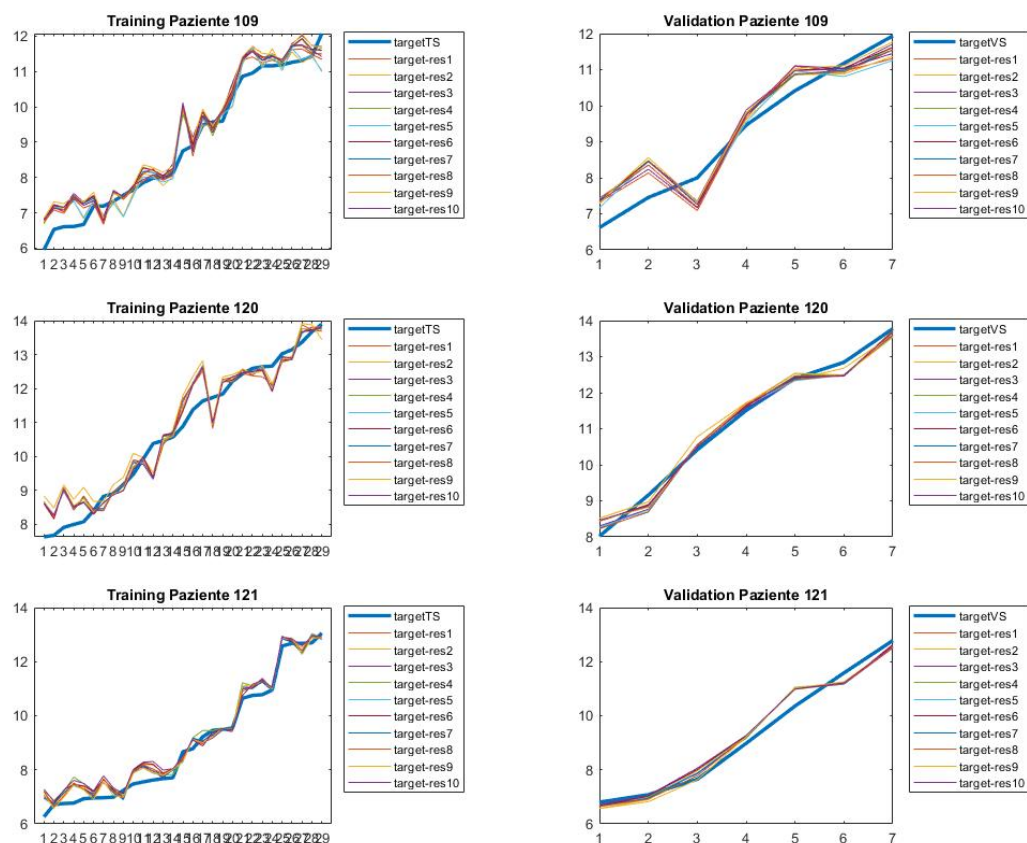


Figura B.10 - Pazienti 109- 120- 121

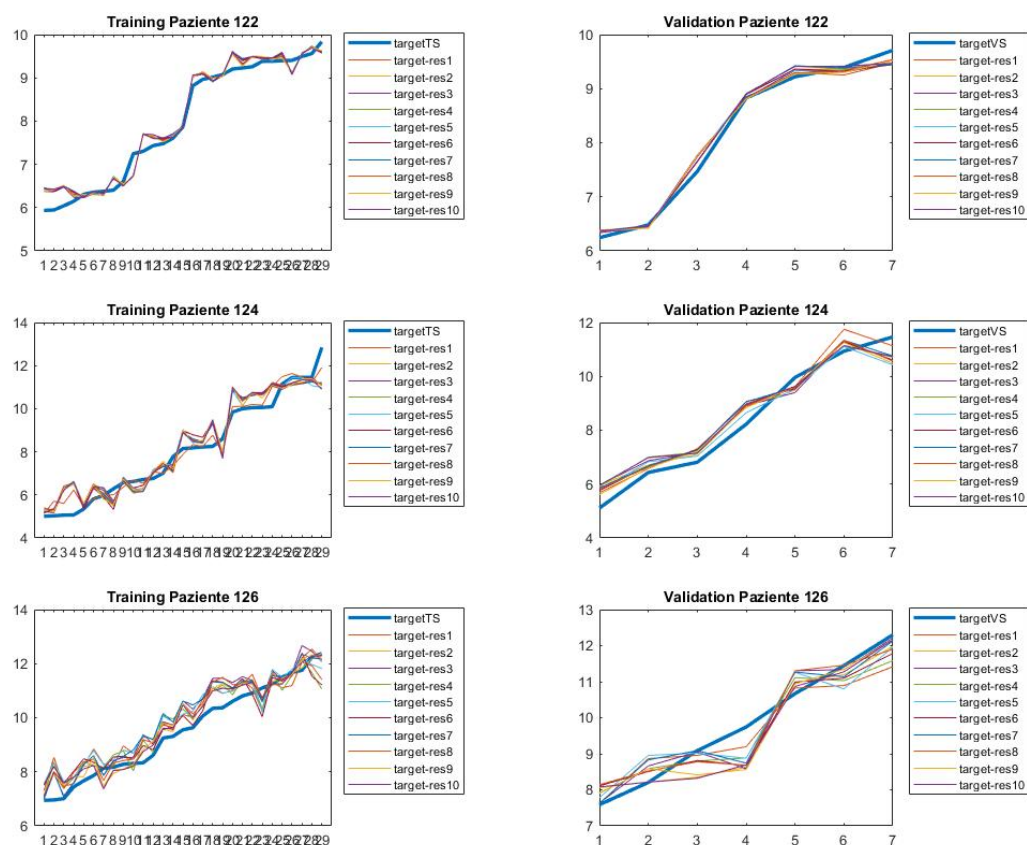


Figura B.11 - Pazienti 122- 124- 126

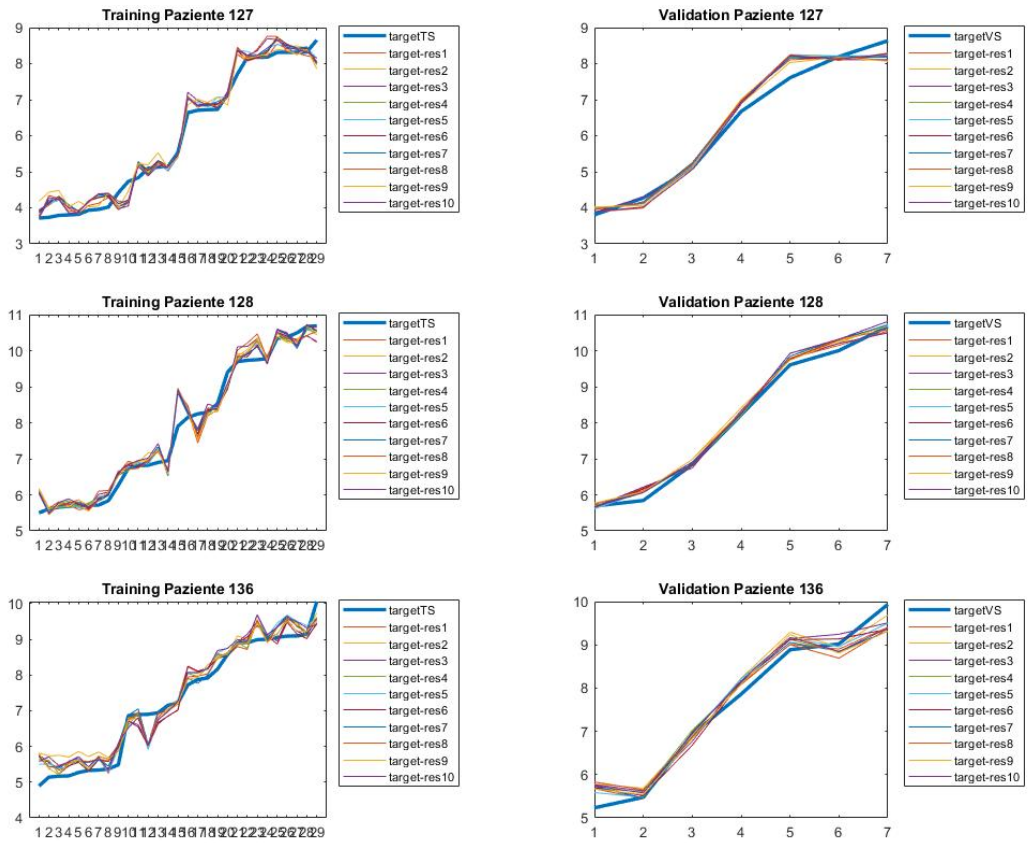


Figura B.12 - Pazienti 127- 128- 136

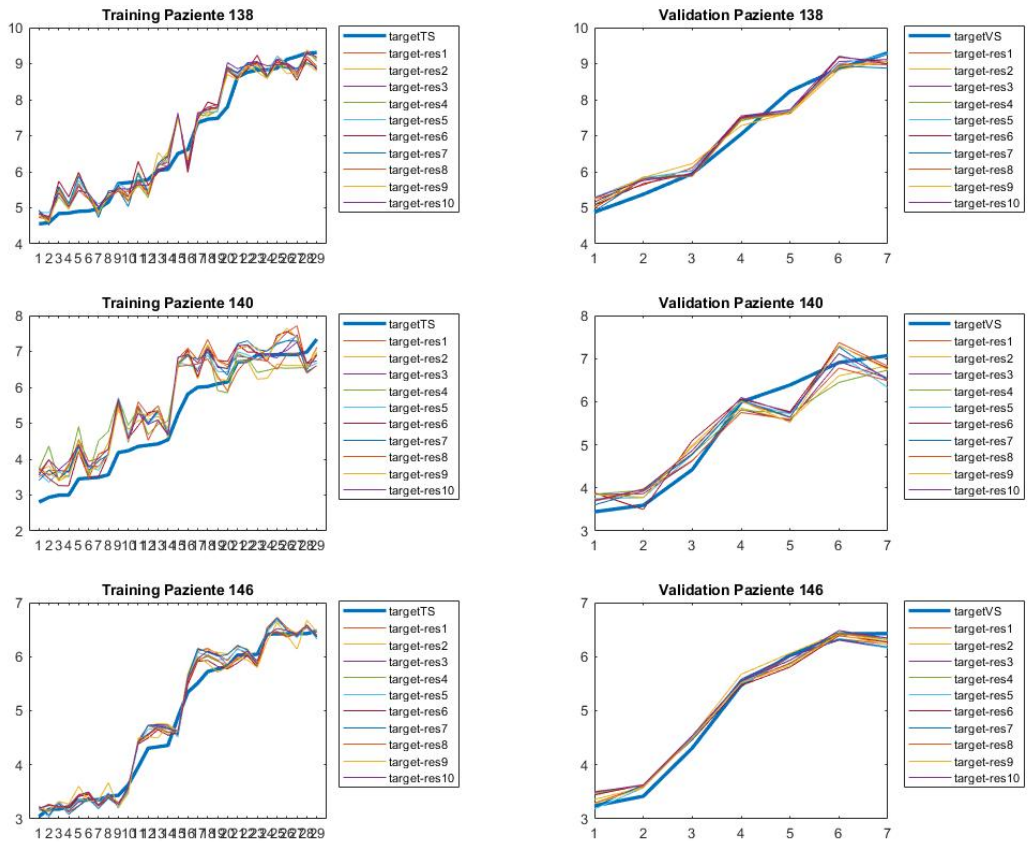


Figura B.13 - Pazienti 138- 140- 146

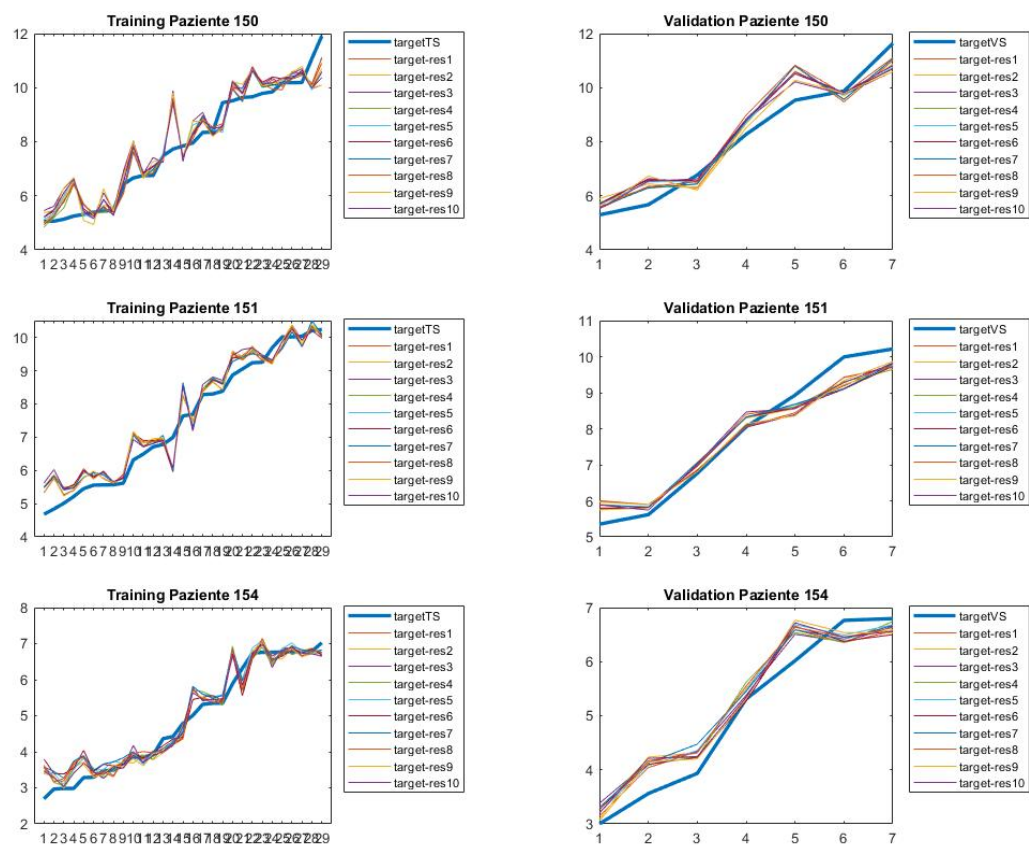


Figura B.14 - Pazienti 150- 151- 154

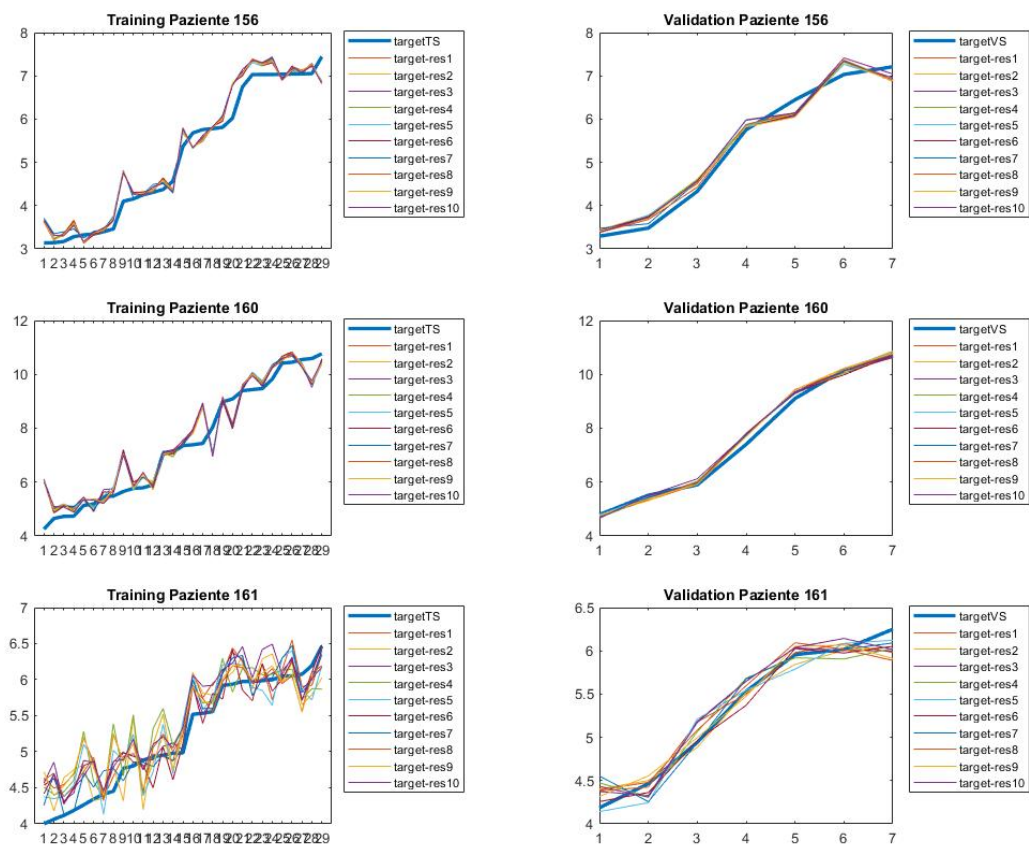


Figura B.15 - Pazienti 156- 160- 161

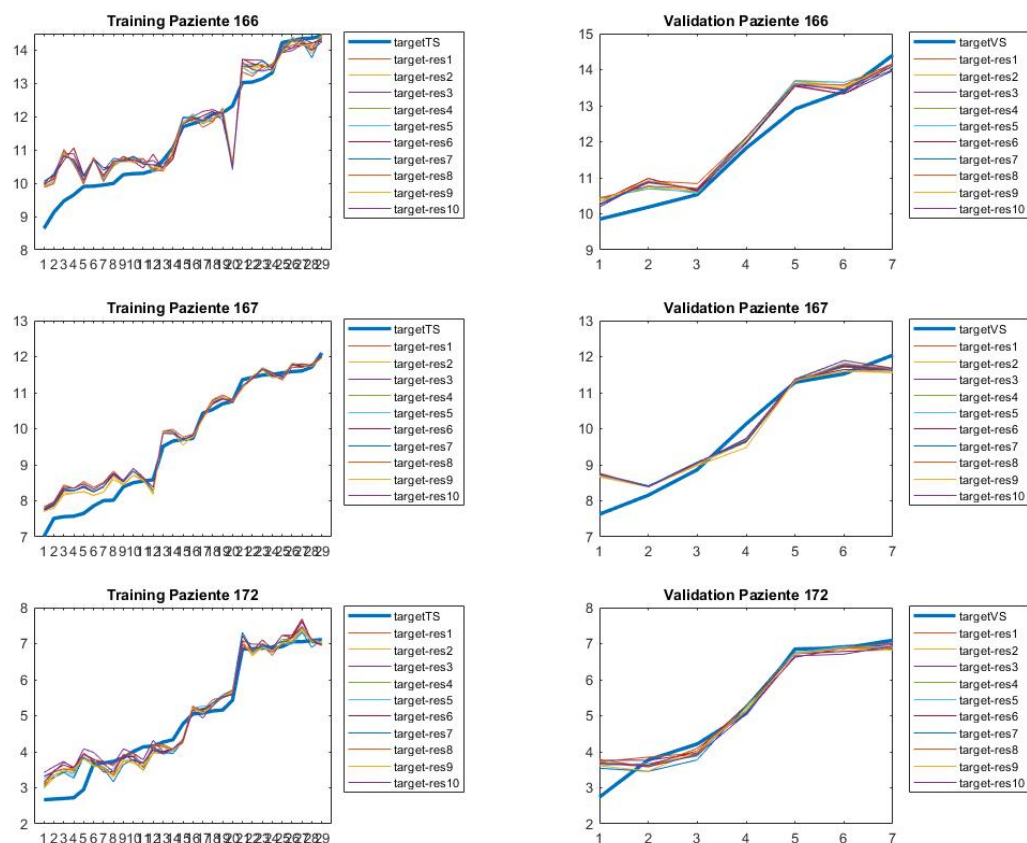


Figura B.16 - Pazienti 166- 167- 172

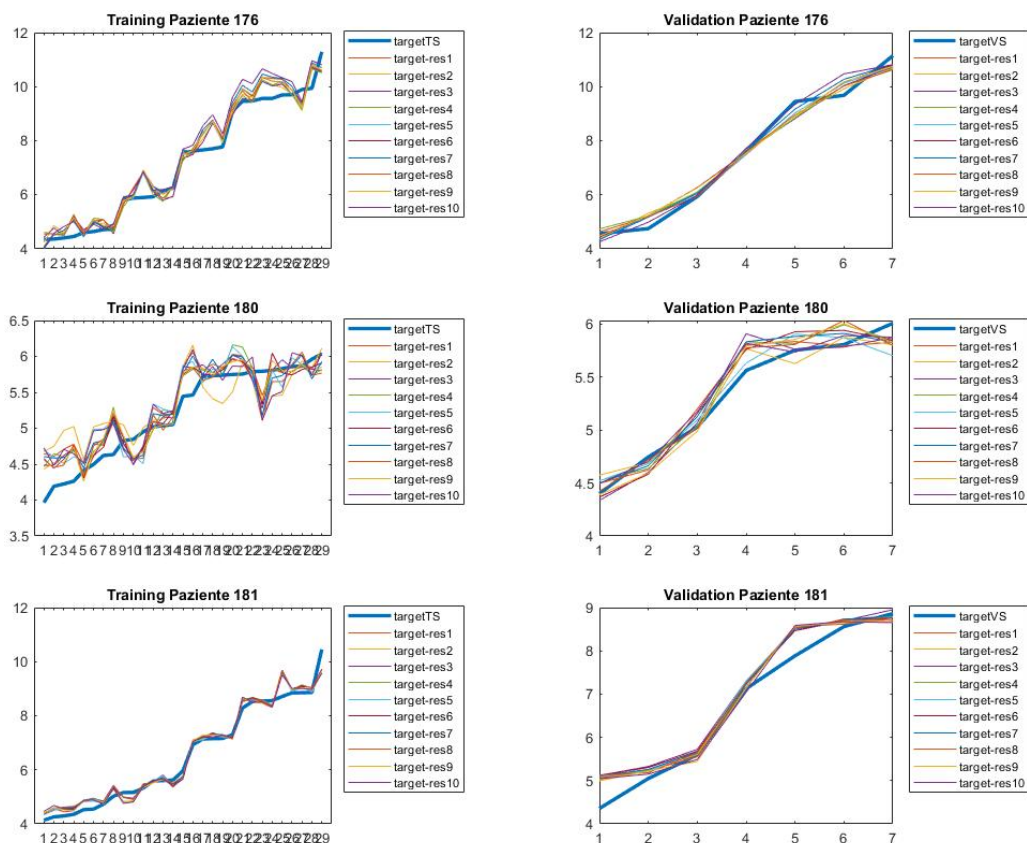


Figura B.17 - Pazienti 176- 180- 181

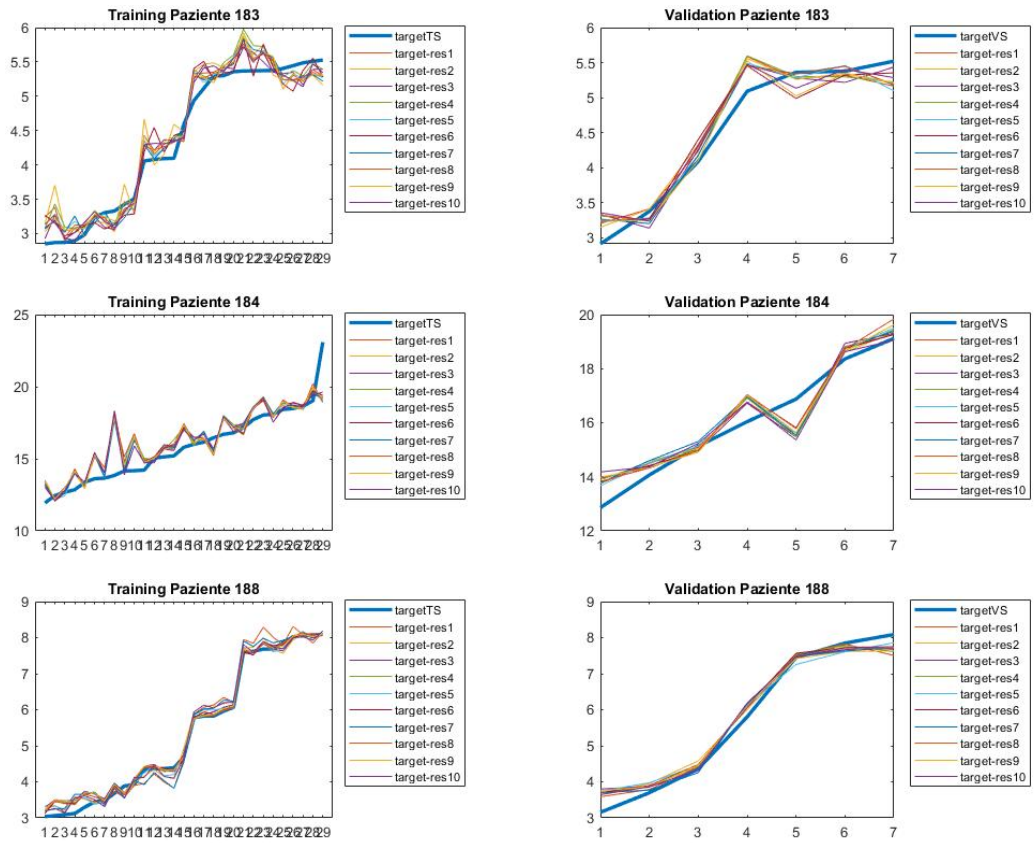


Figura B.18 - Pazienti 183- 184- 188

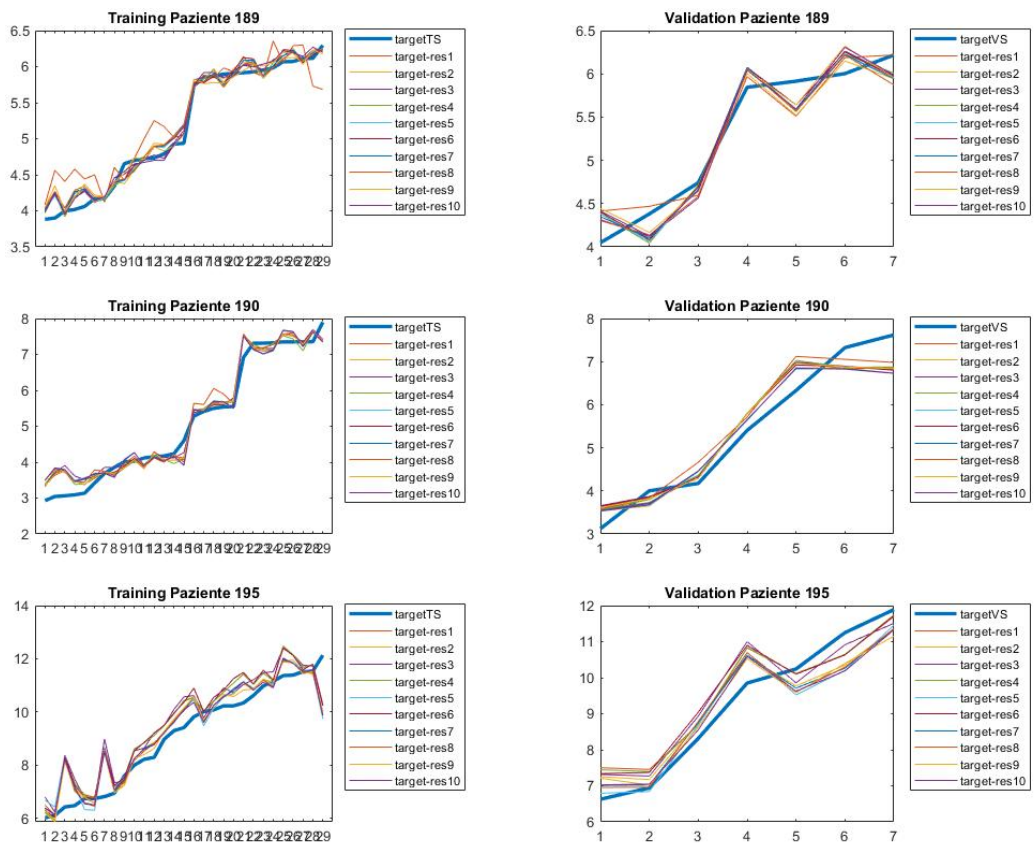


Figura B.19 - Pazienti 189- 190- 195

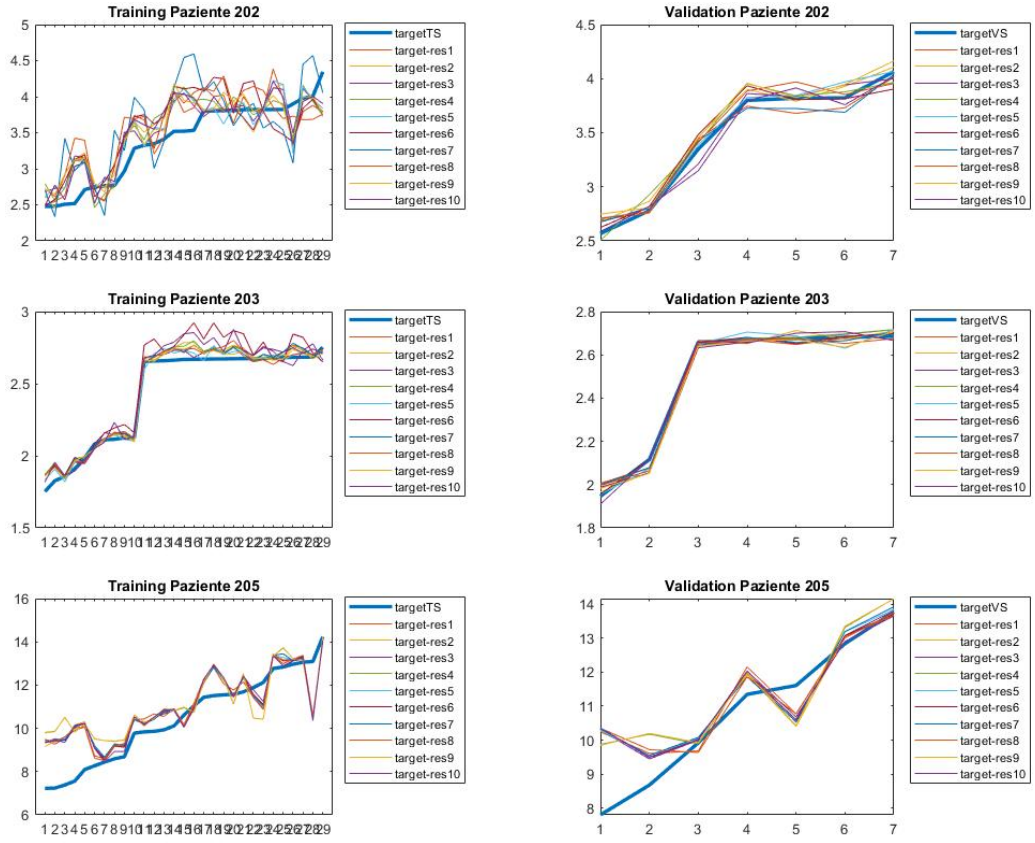


Figura B.20 - Pazienti 202-203 -205

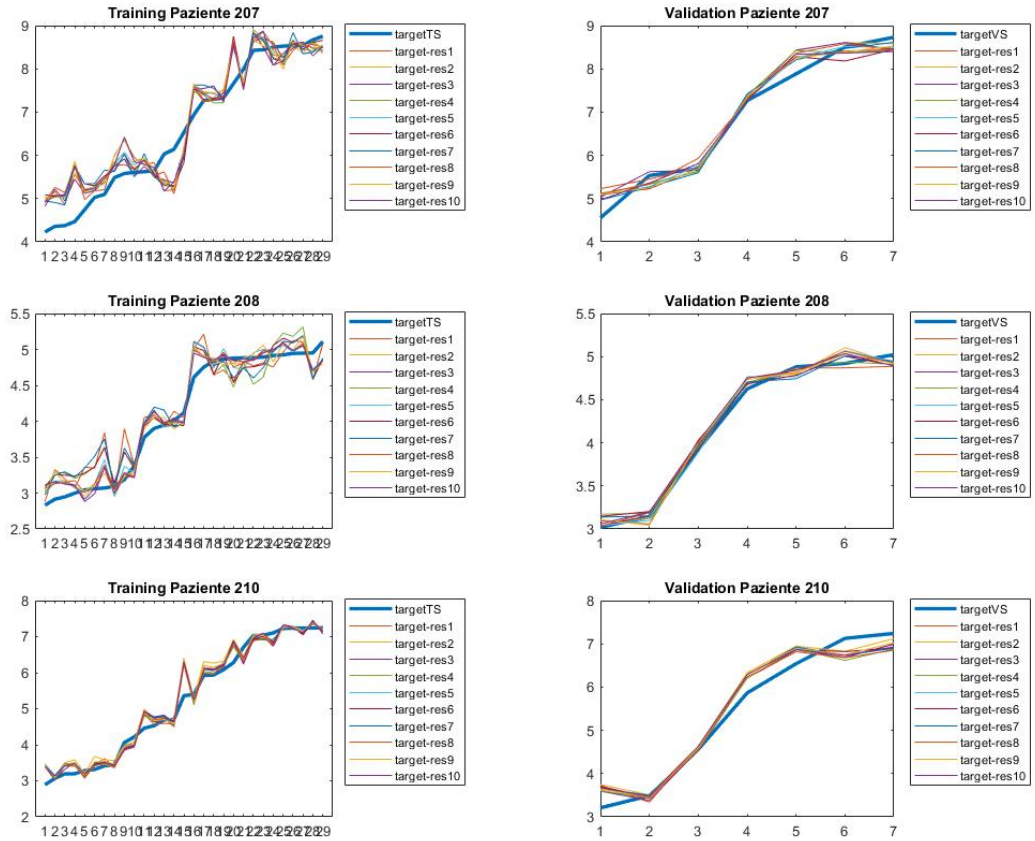


Figura B.21 - Pazienti 207- 208- 210

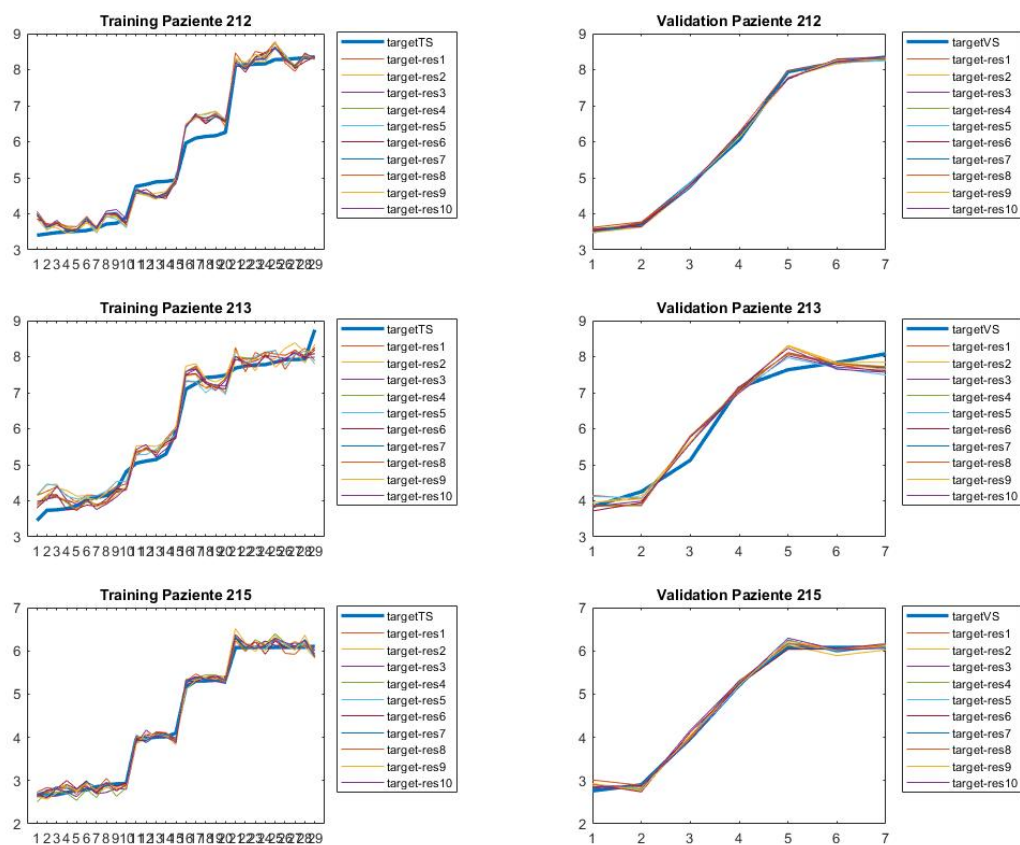


Figura B.22 - Pazienti 212- 213- 215

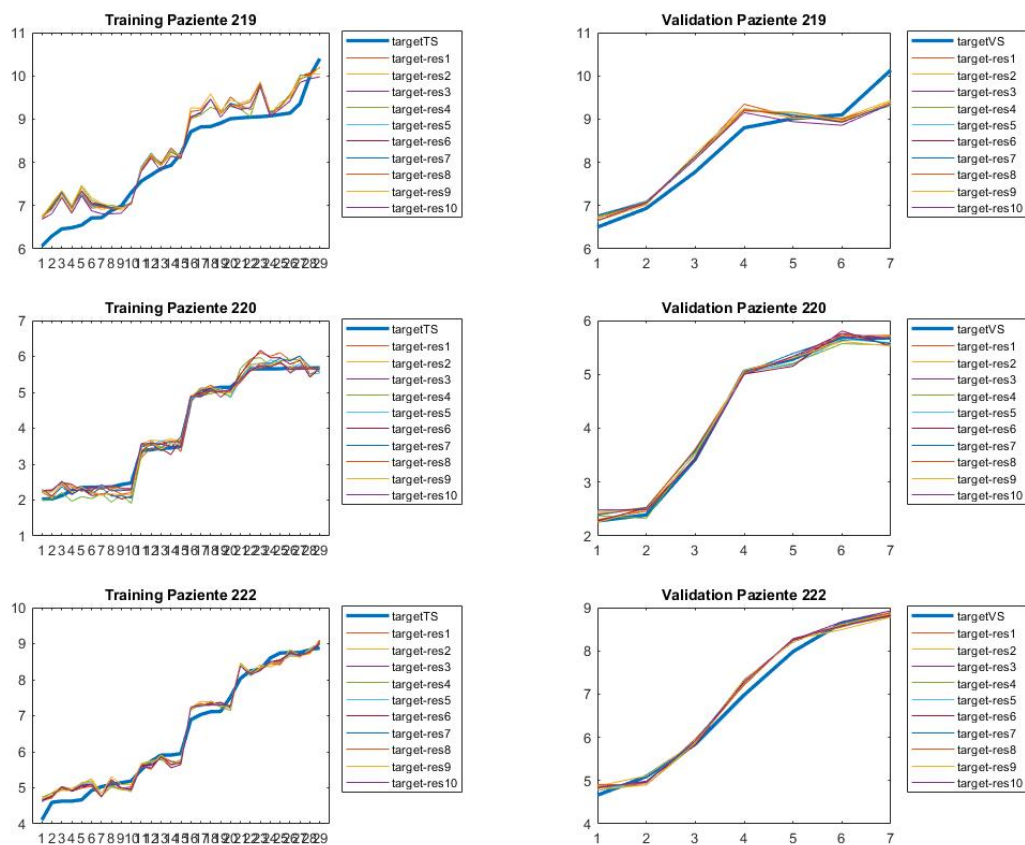


Figura B.23 - Pazienti 219- 220- 222

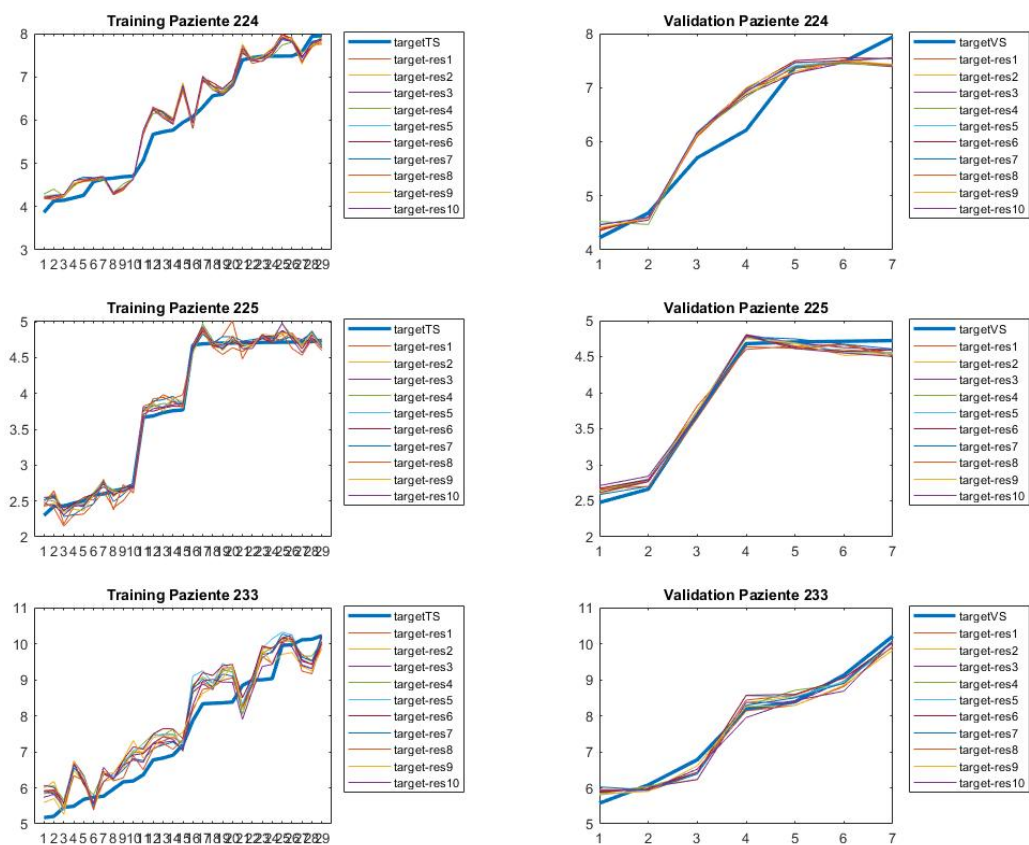


Figura B.24 - Pazienti 224- 225- 233

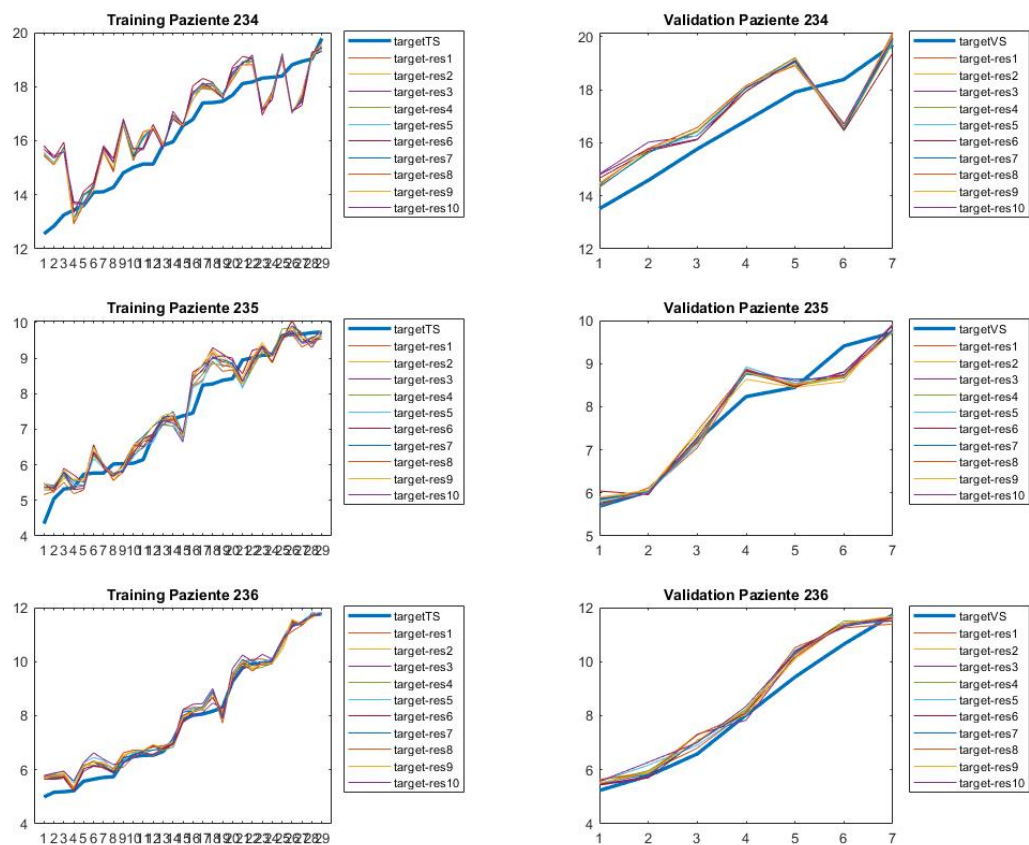


Figura B.25 - Pazienti 234- 235- 236

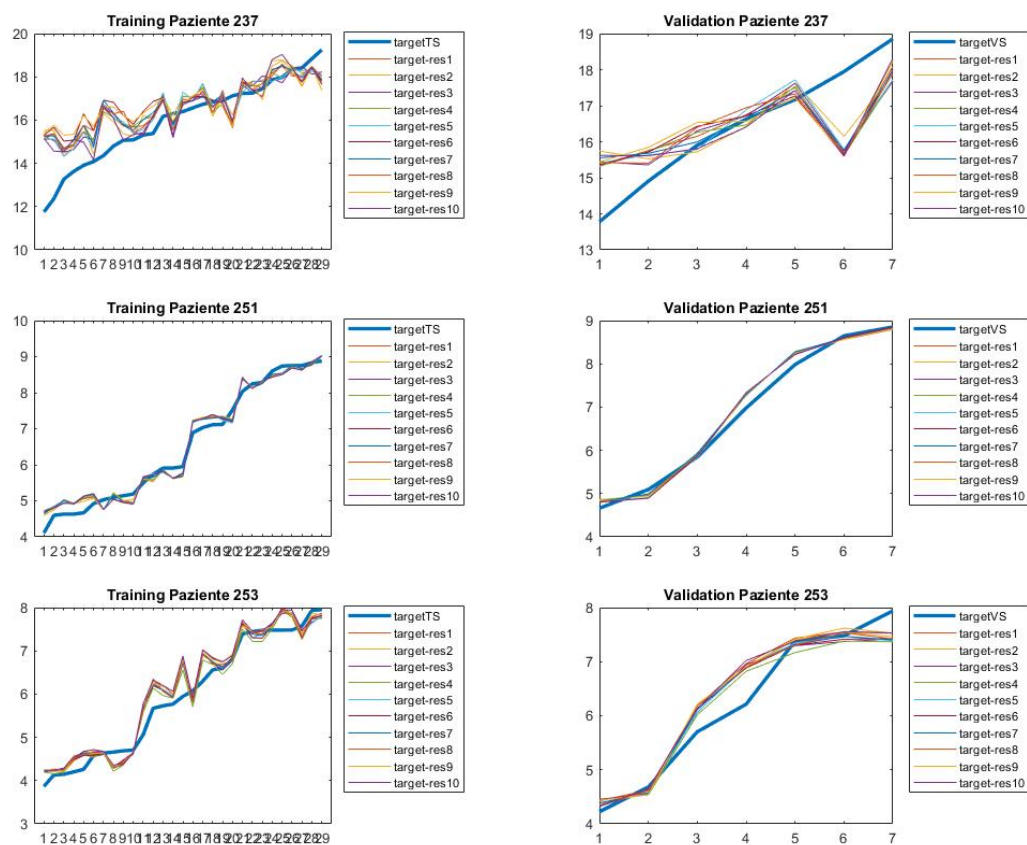


Figura B.26 - Pazienti 237- 251- 253

CLUSTER 2

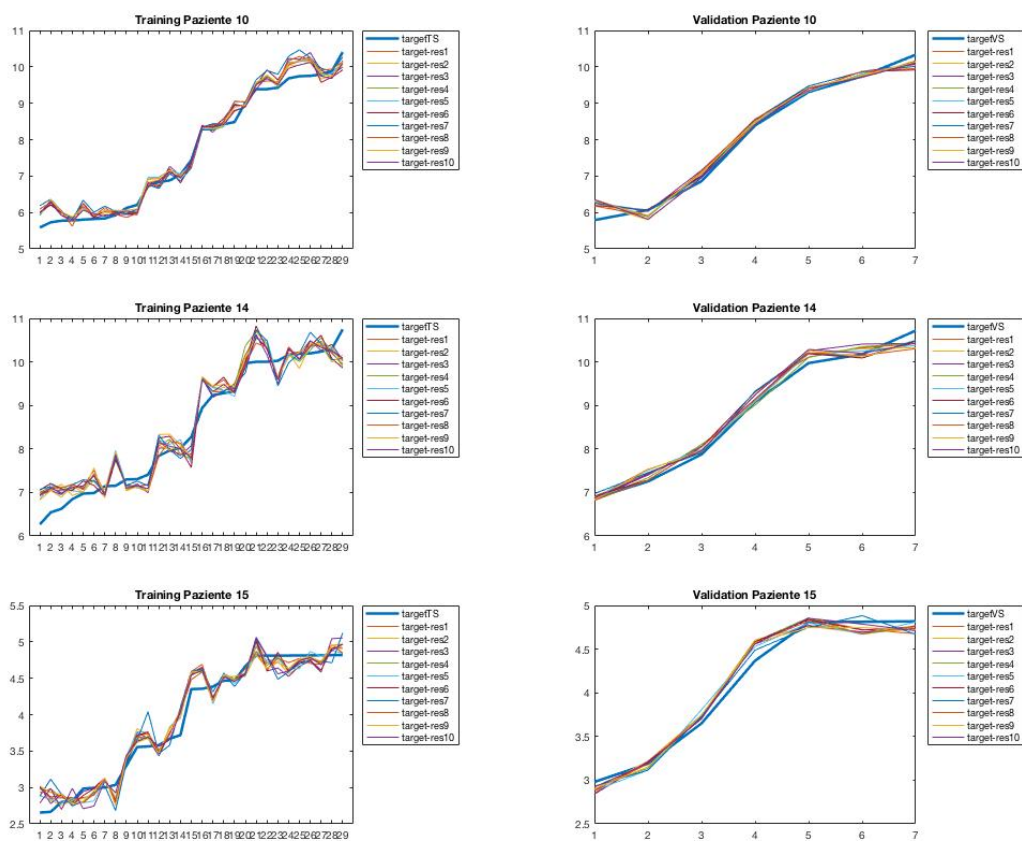


Figura B.27 - Pazienti 10- 14- 15

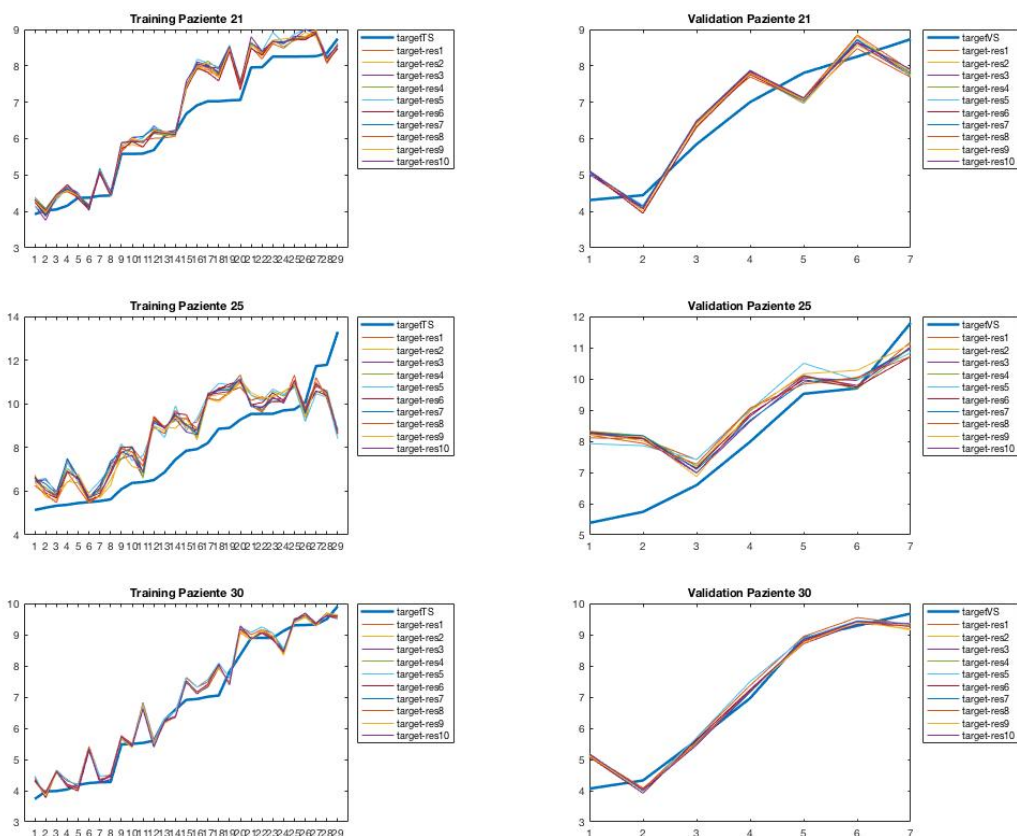


Figura B.28- Pazienti 21- 25- 30

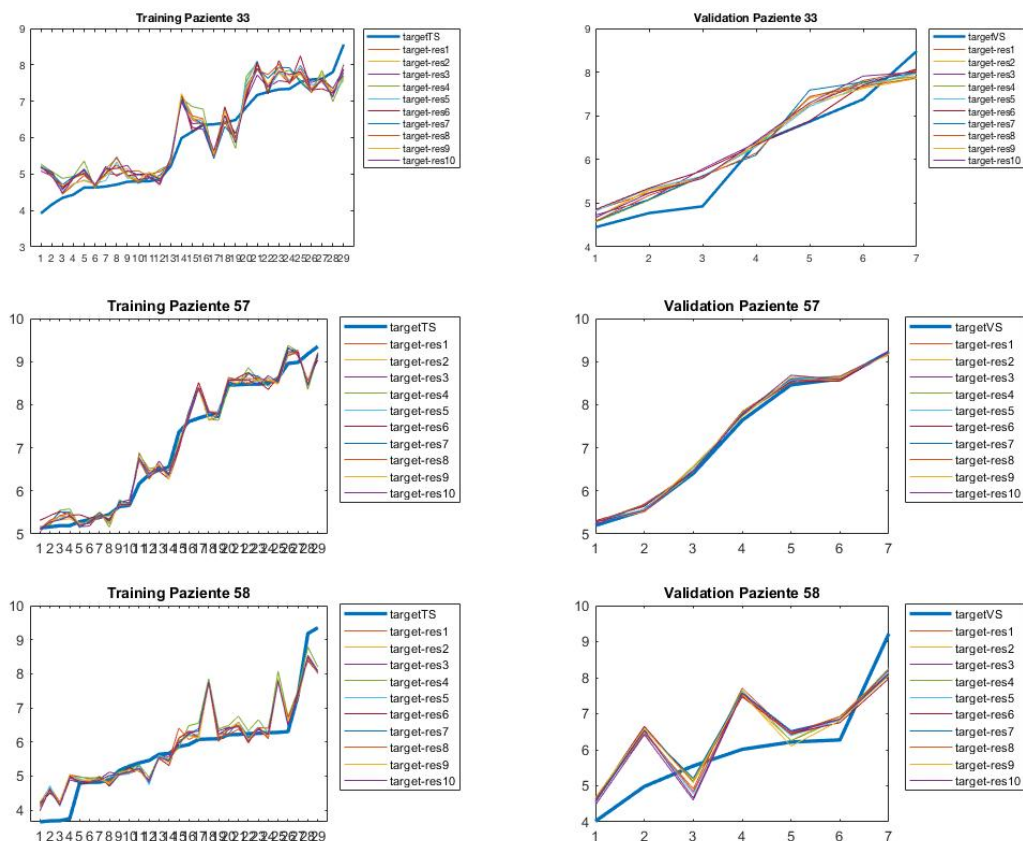


Figura B.29- Pazienti 33- 57- 58

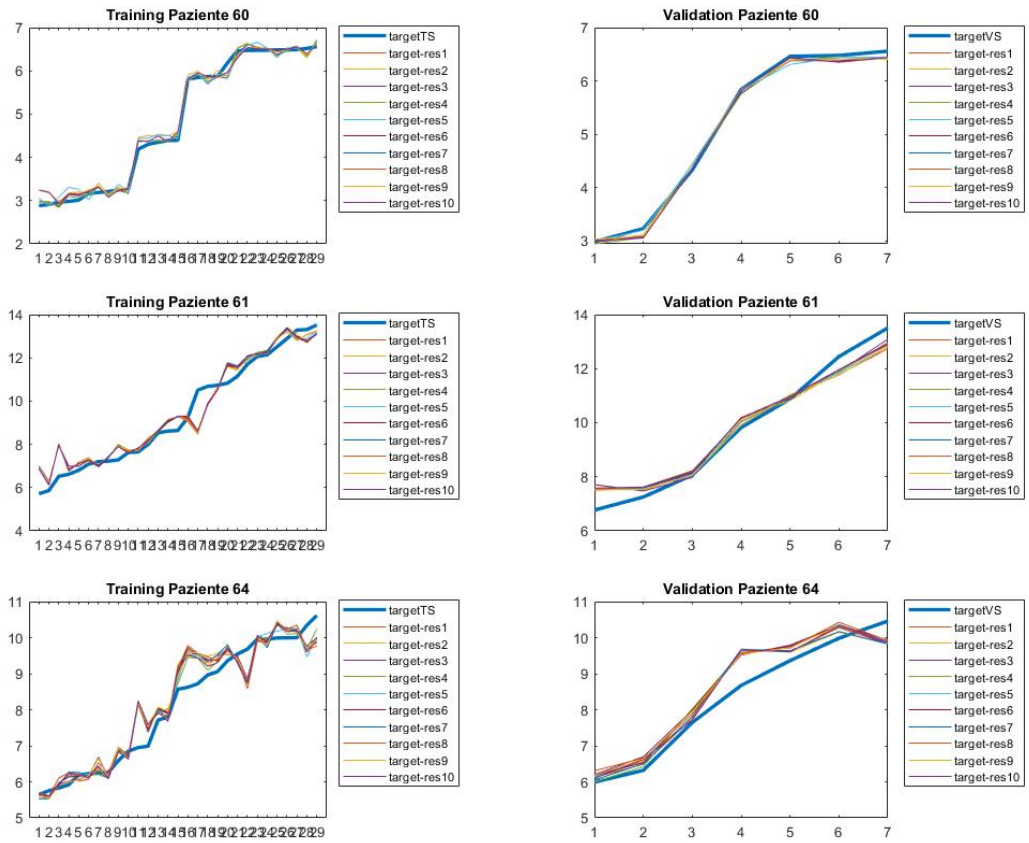


Figura B.30- Pazienti 60- 61- 64

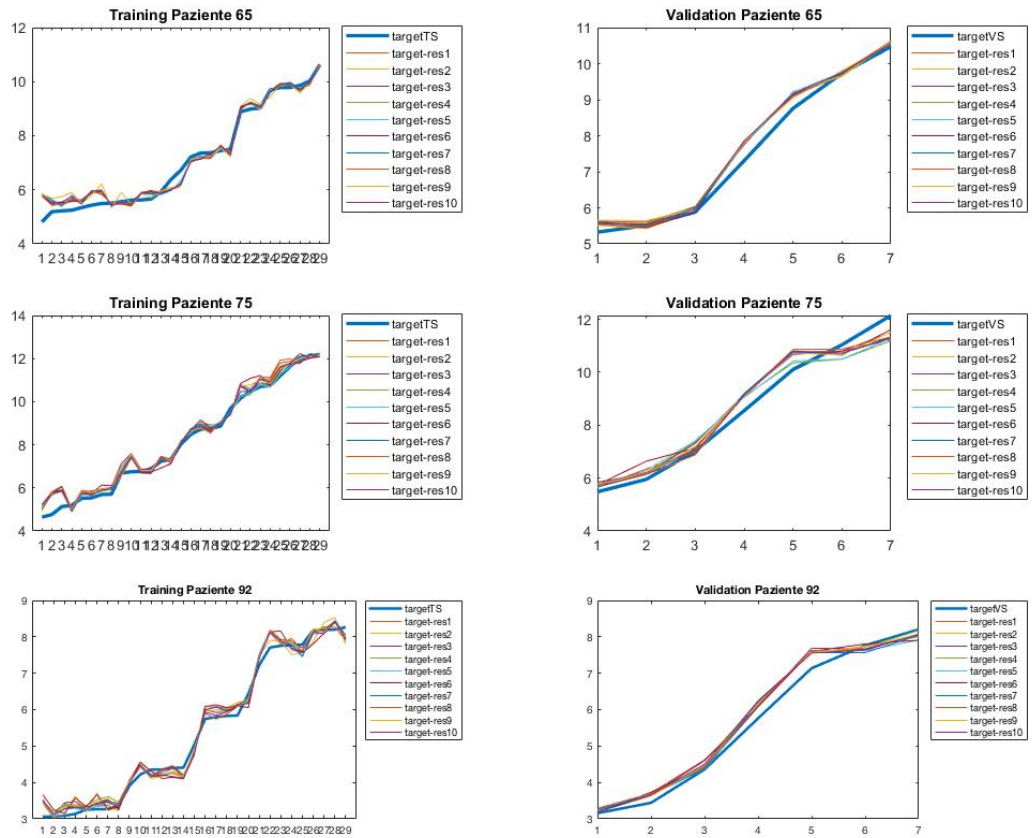


Figura B.31- Pazienti 65- 75- 92

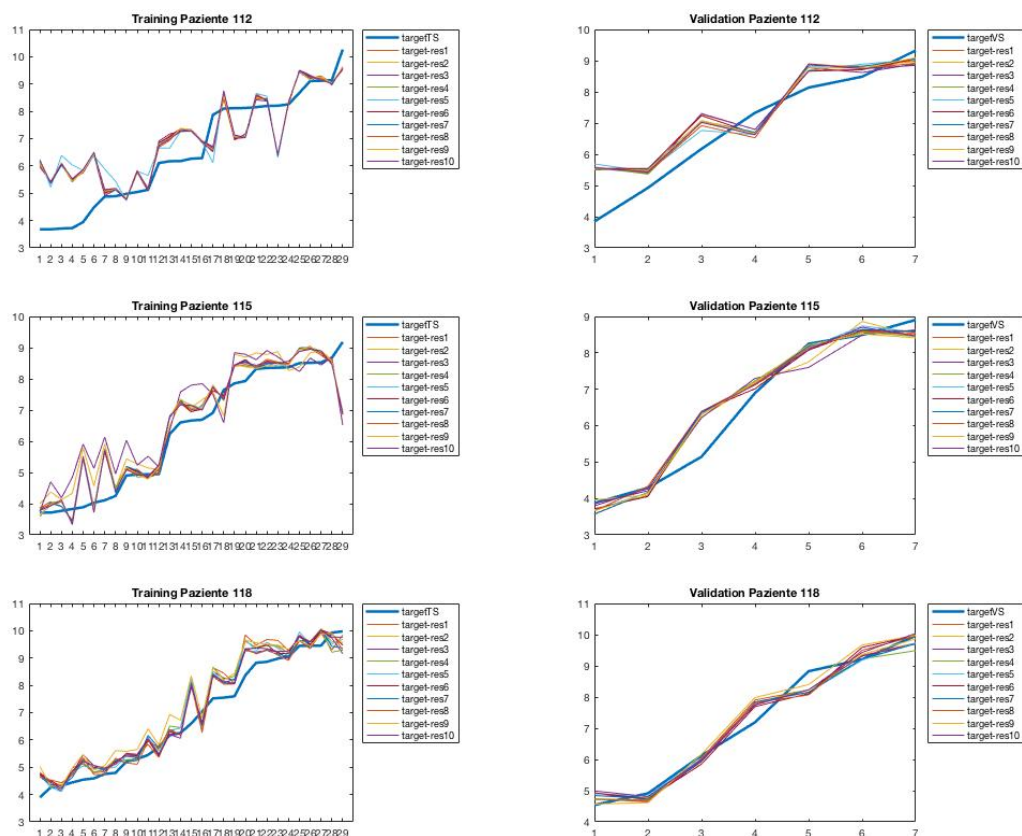


Figura B.32- Pazienti 112- 115- 118

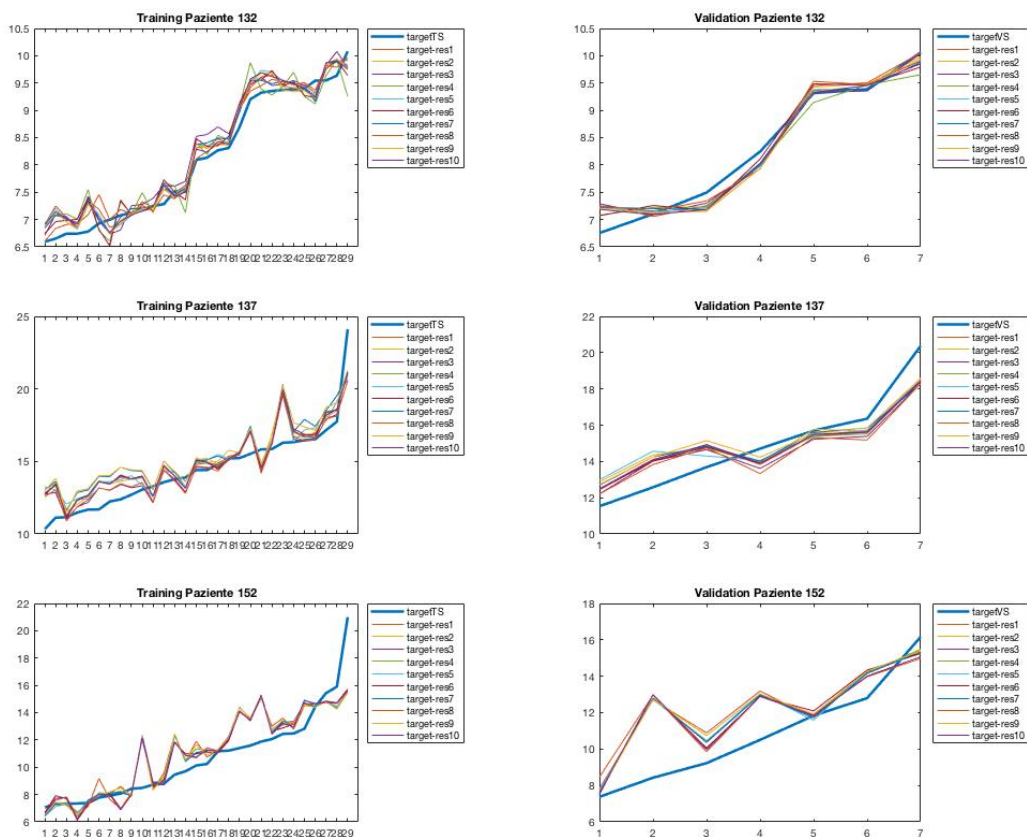


Figura B.33- Pazienti 132- 137- 152

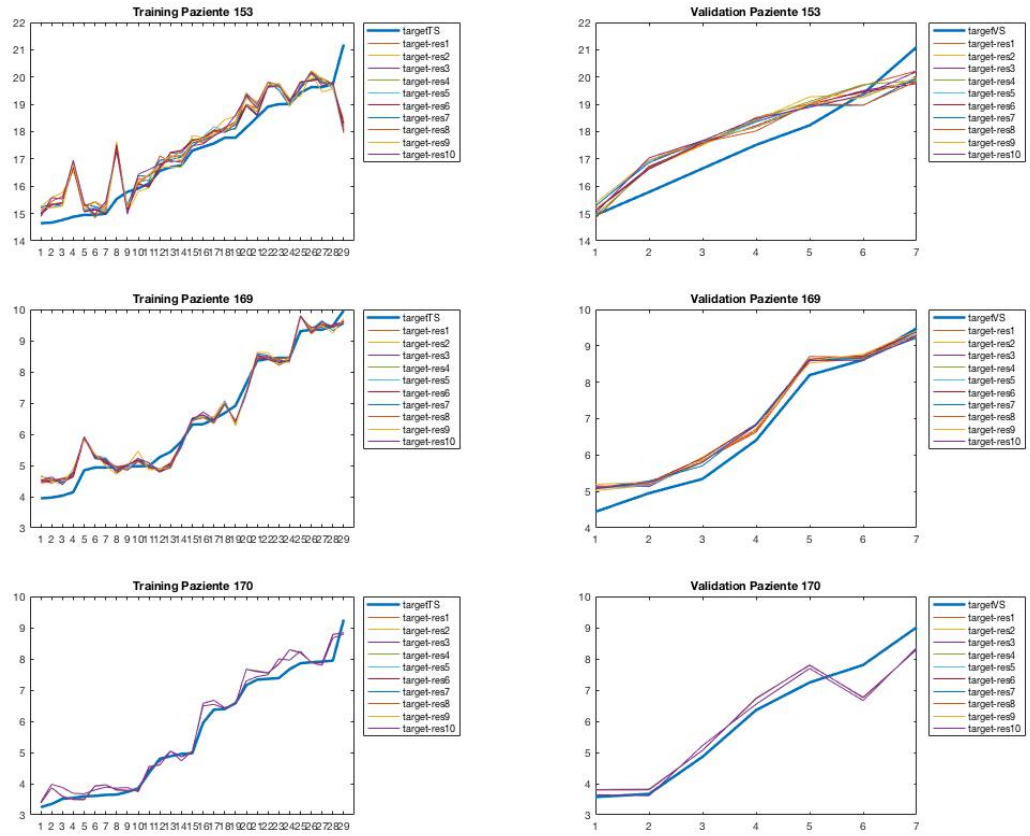


Figura B.34- Pazienti 153- 169- 170

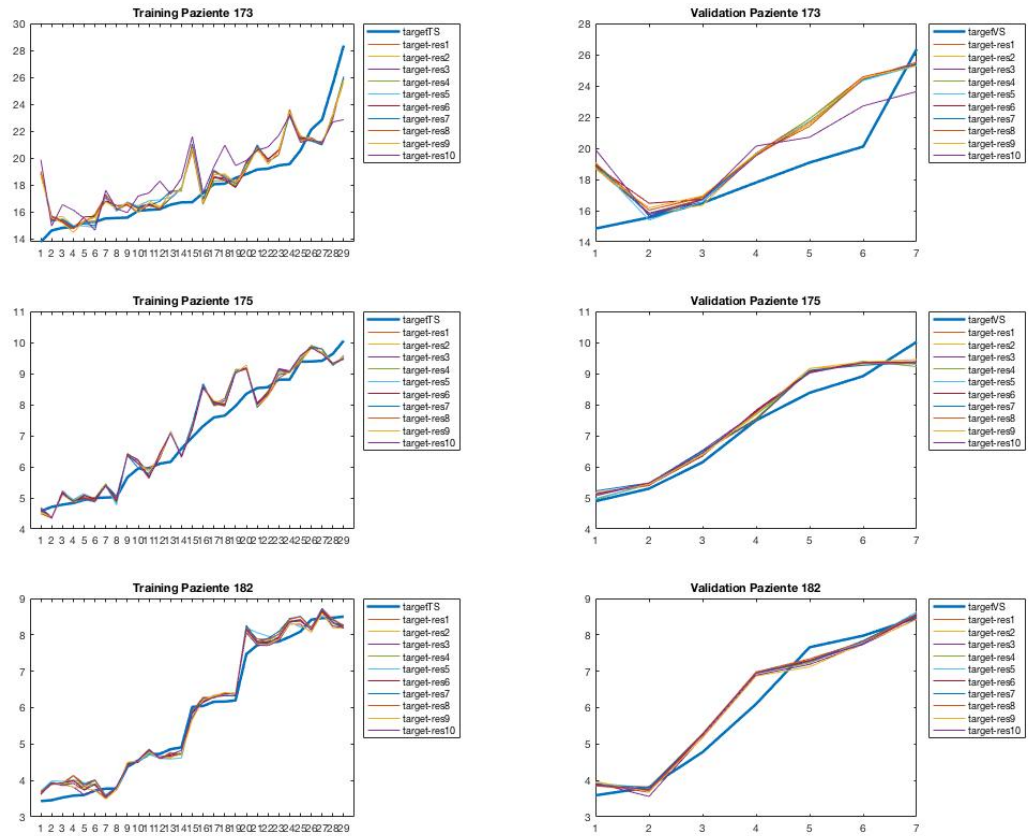


Figura B.35- Pazienti 173- 175- 172

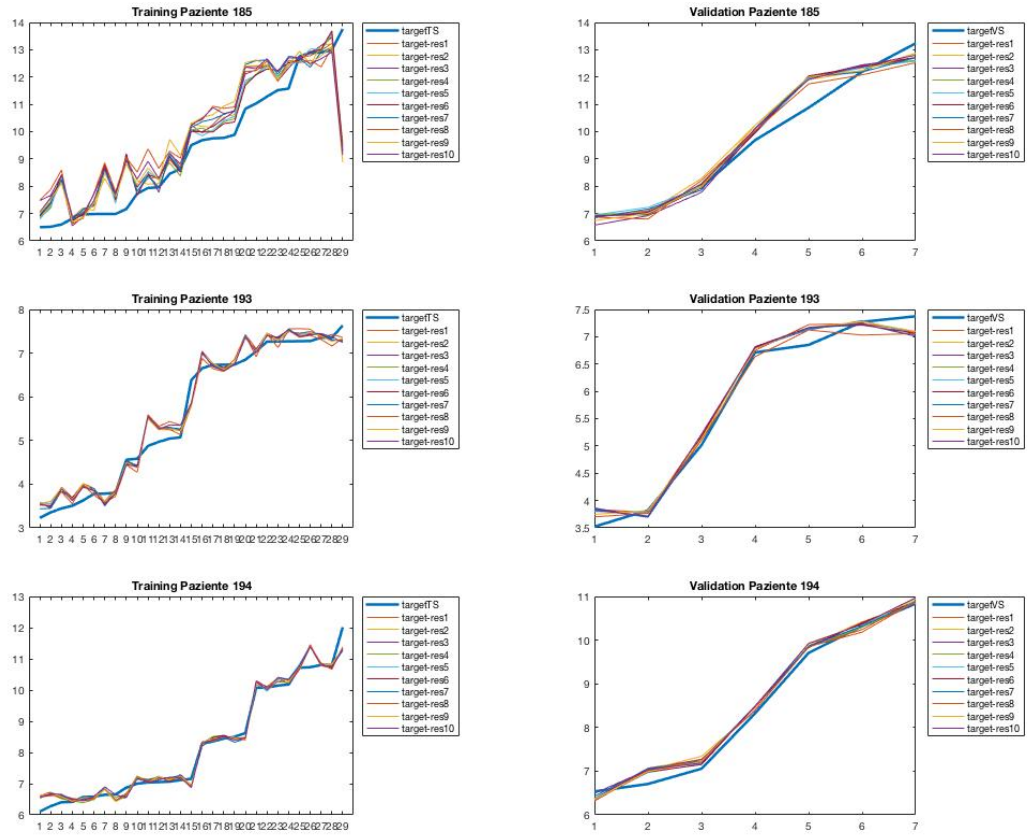


Figura B.36- Pazienti 185- 193- 194

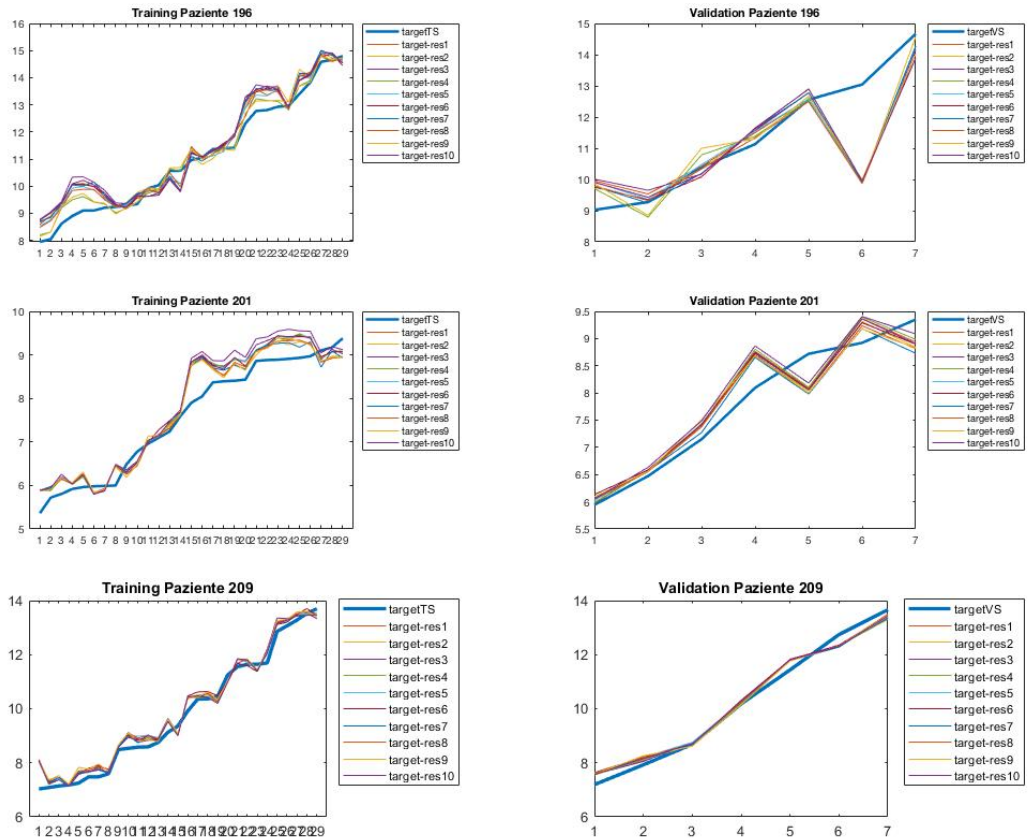


Figura B.37- Pazienti 196- 201- 209

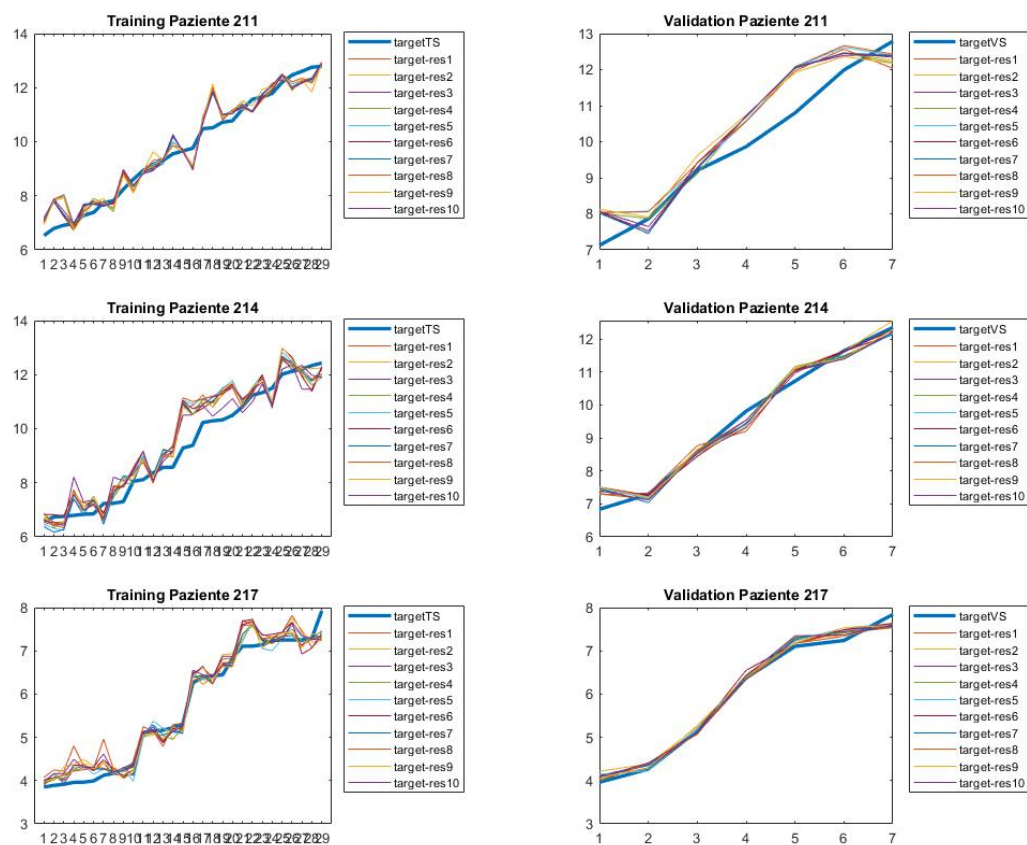


Figura B.38- Pazienti 211- 214- 217

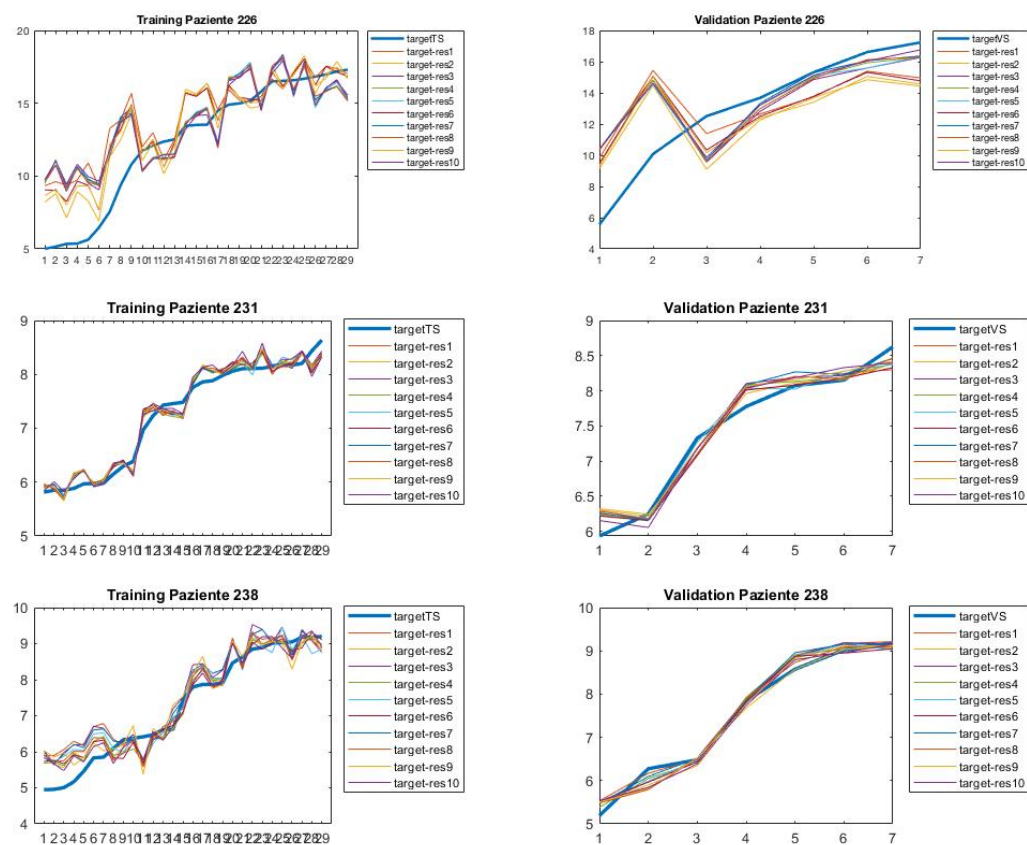


Figura B.39- Pazienti 226- 231- 238

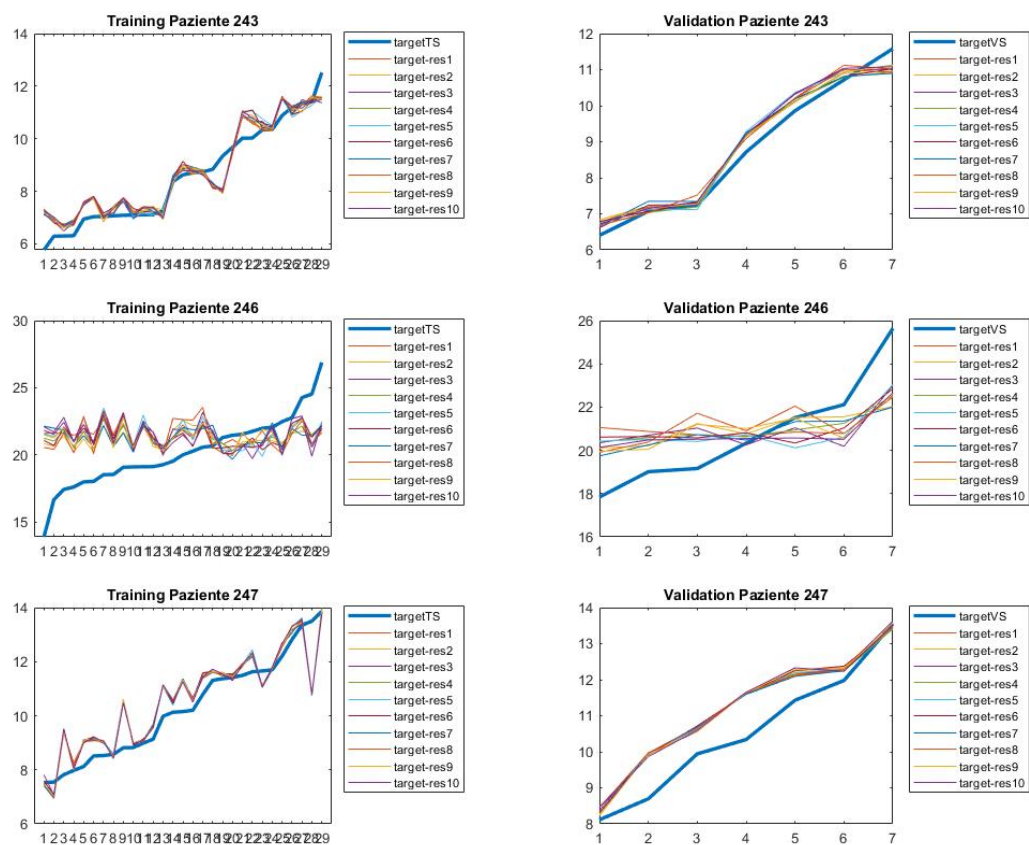


Figura B.40- Pazienti 243- 246- 247

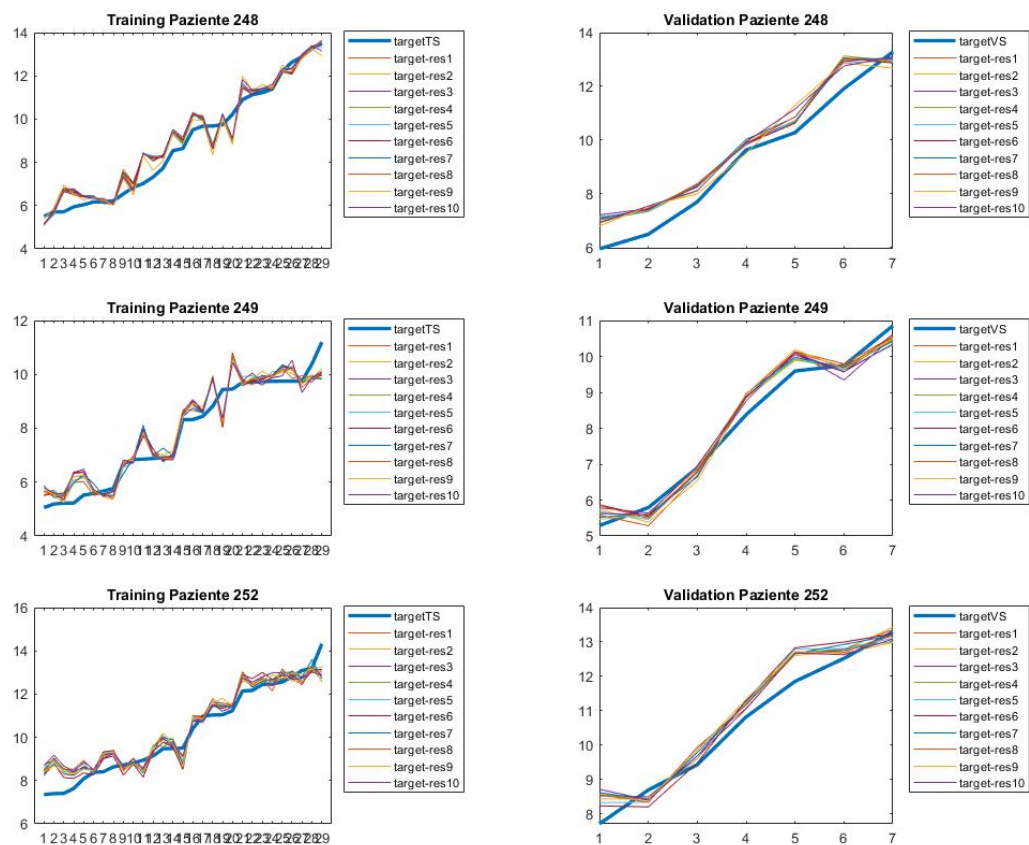


Figura B.41- Pazienti 248- 249- 25

CLUSTER 3

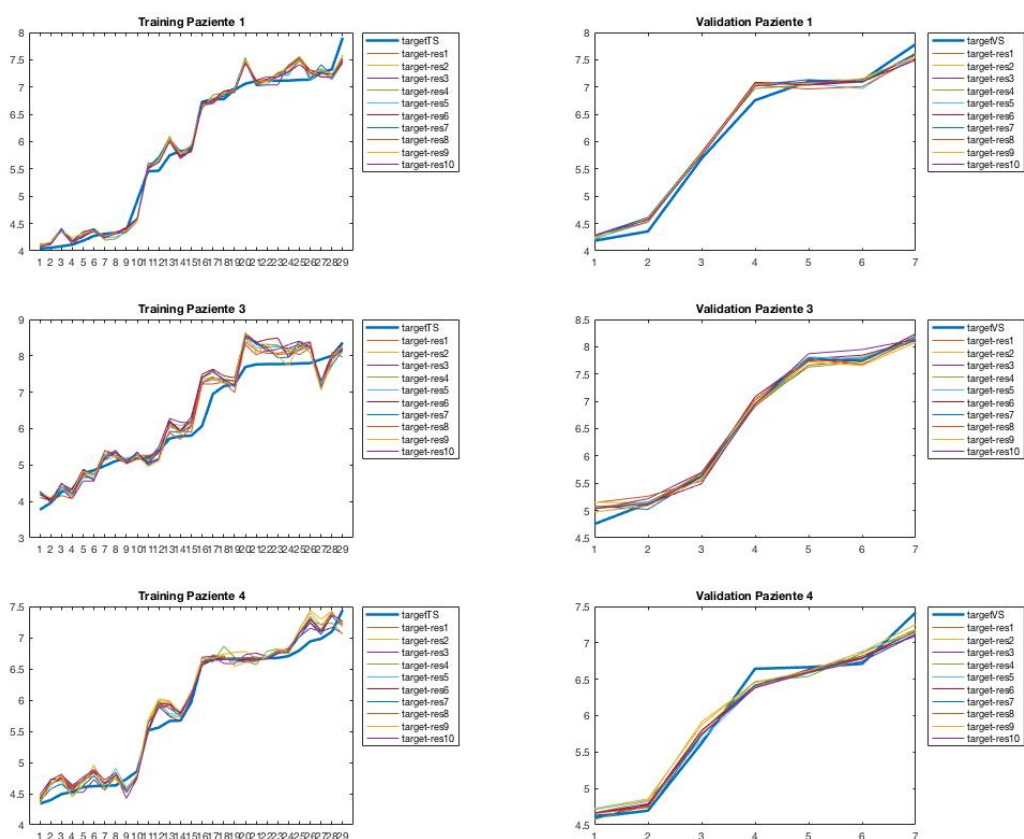


Figura B.42- Pazienti 1- 3- 4

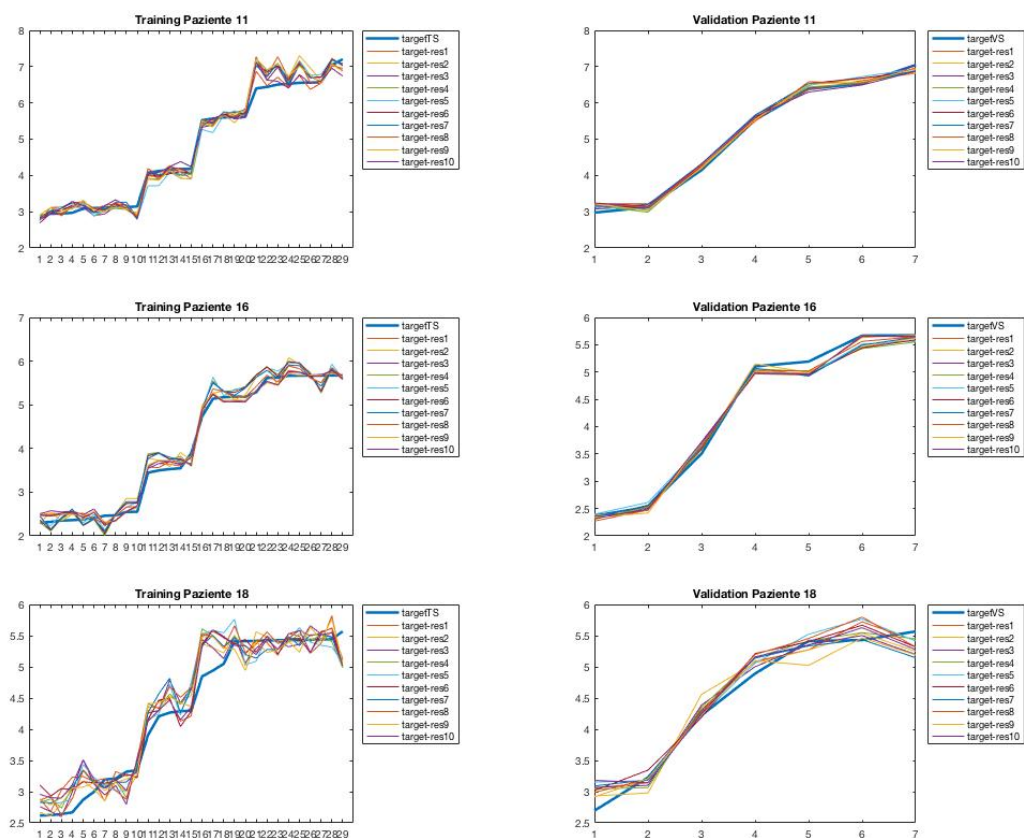


Figura B.43- Pazienti 11- 16- 18

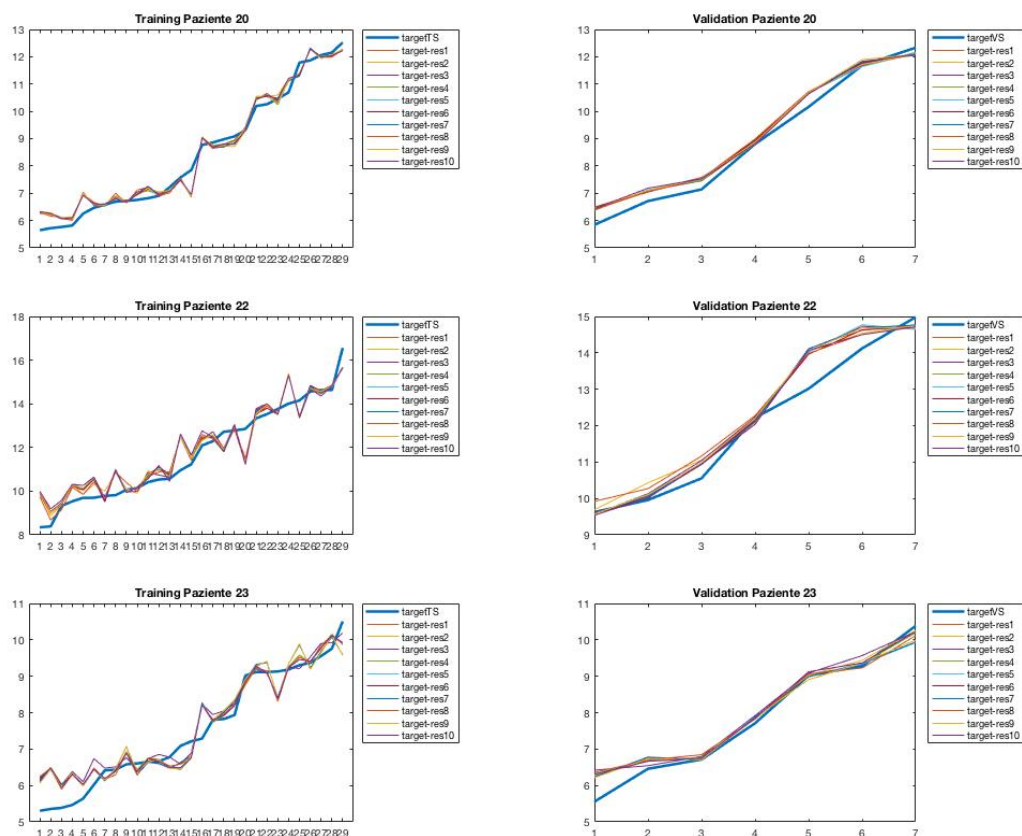


Figura B.44- Pazienti 20-22 -23

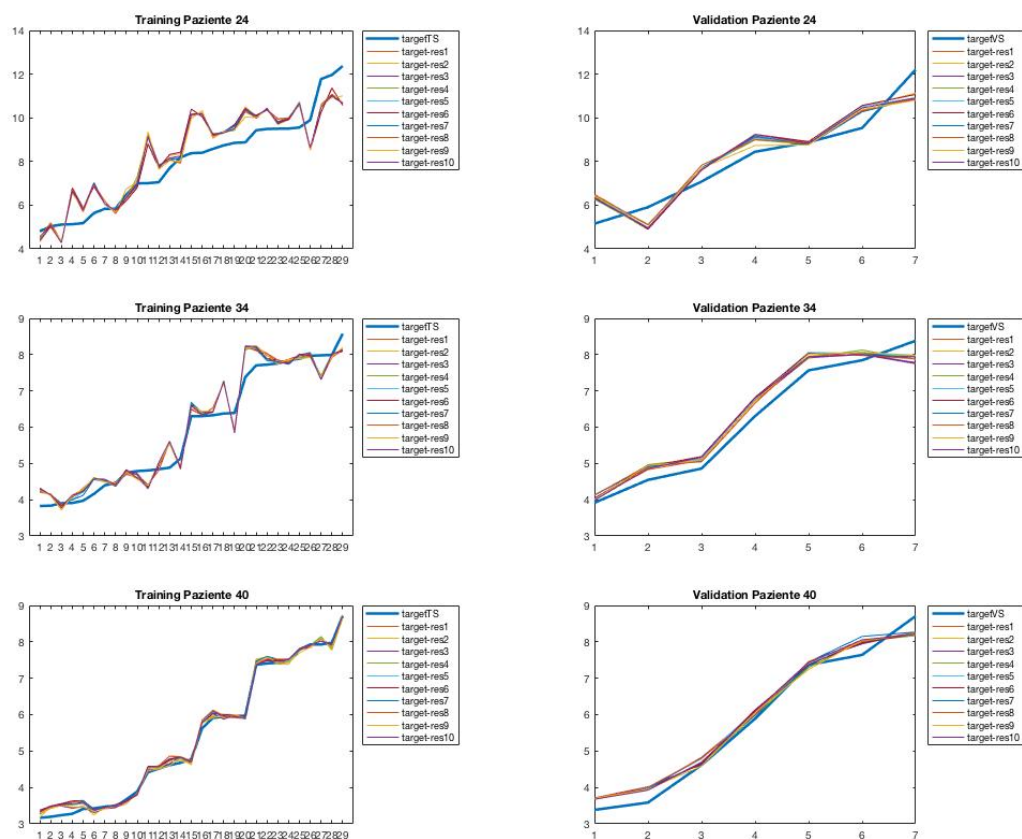


Figura B.45- Pazienti 24- 34- 40

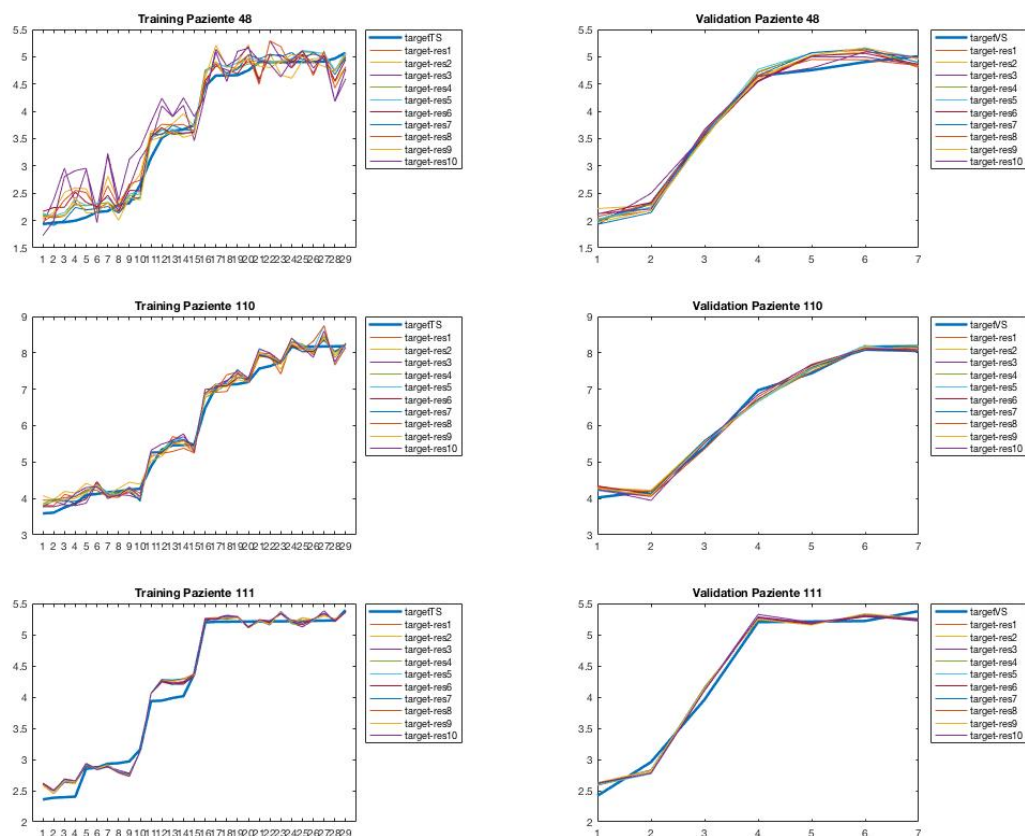


Figura B.46- Pazienti 48-110 -111

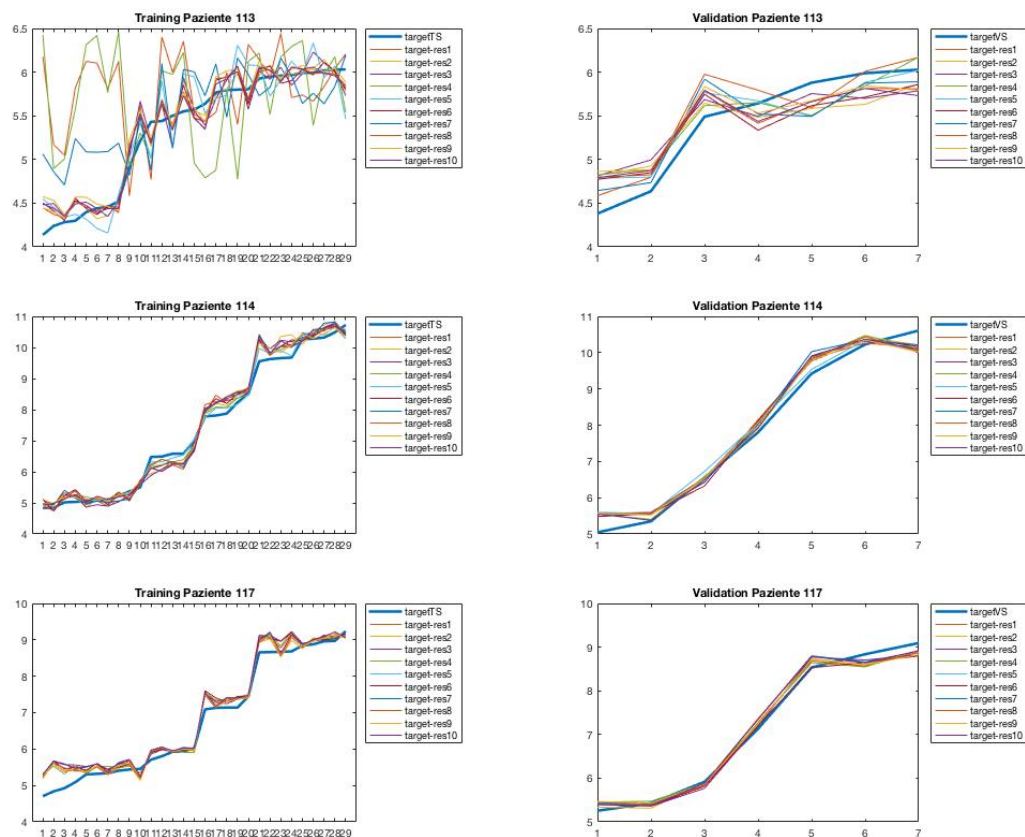


Figura B.47- Pazienti 113- 114- 117

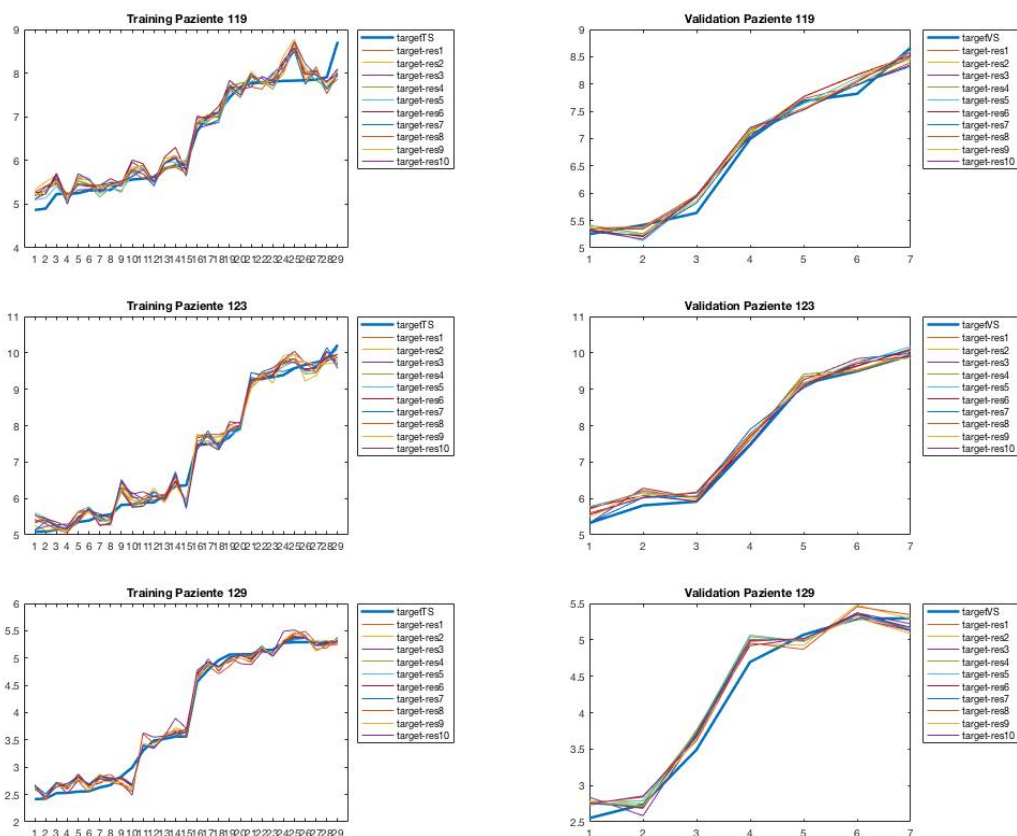


Figura B.48- Pazienti 119- 123-129

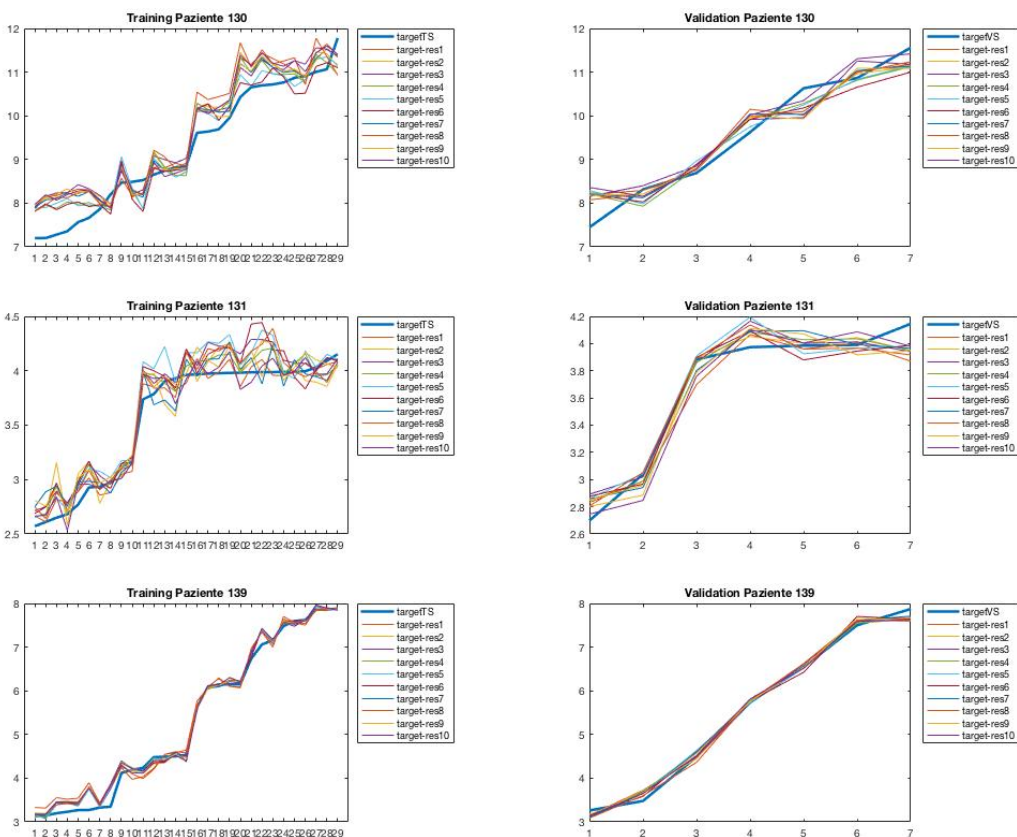


Figura B.49- Pazienti 130- 131- 139

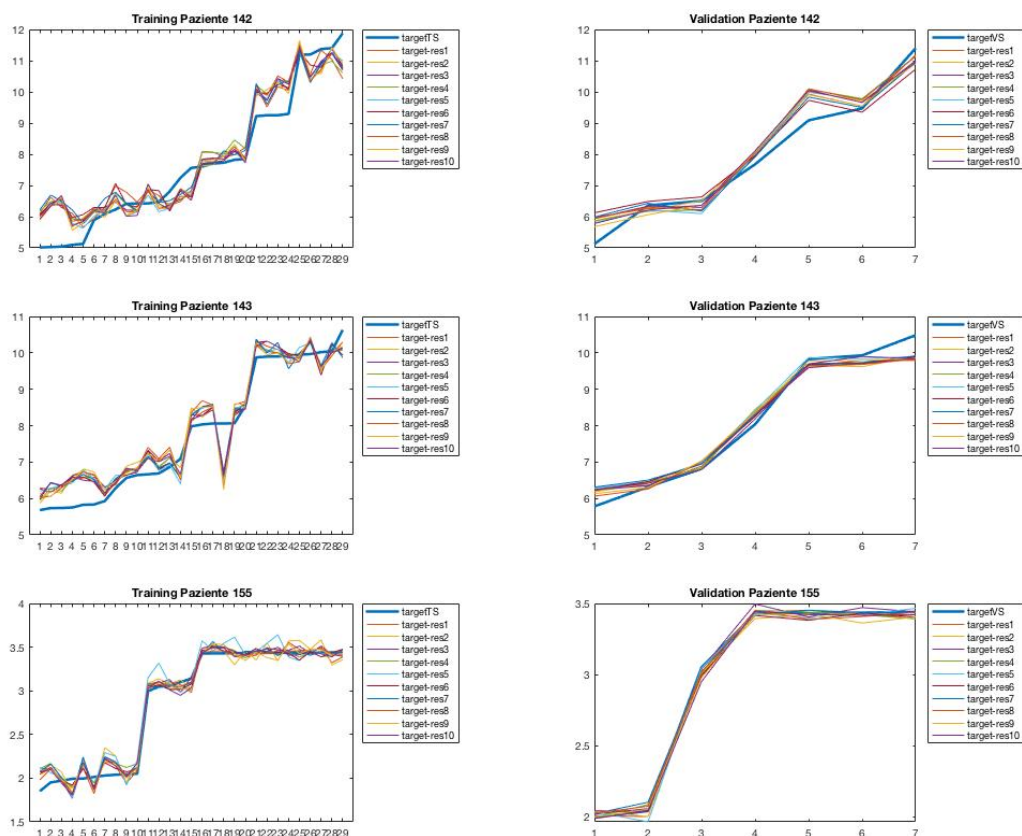


Figura B.50- Pazienti 142- 143- 155

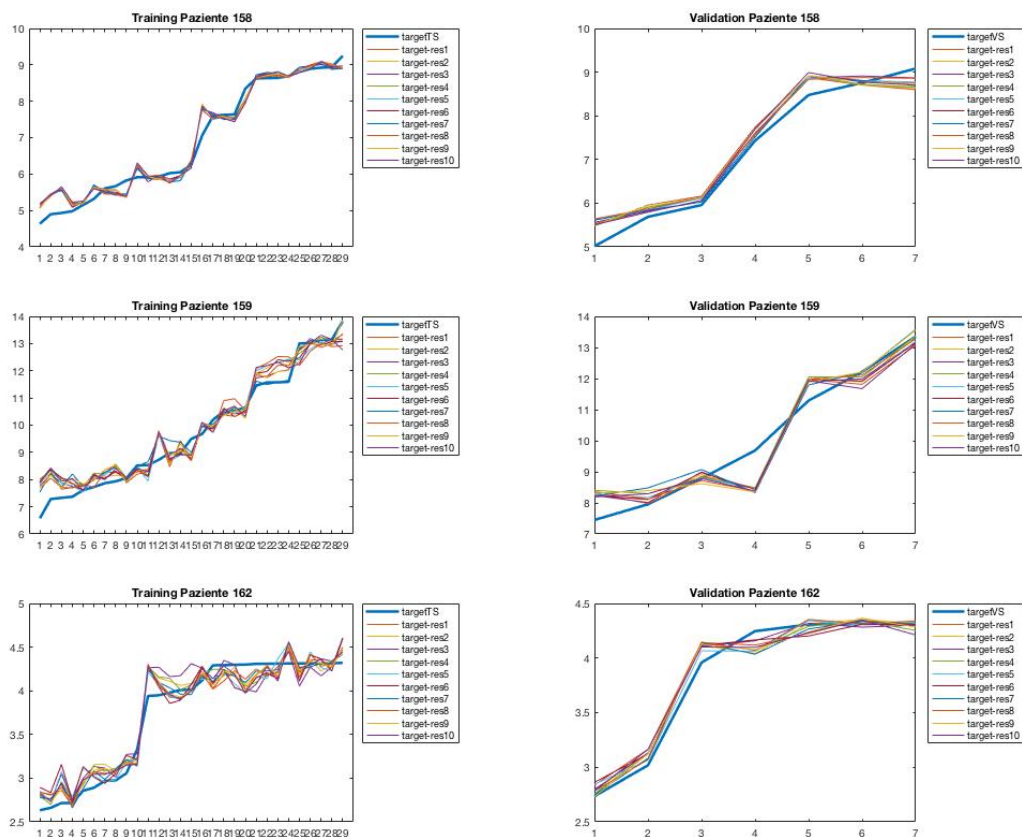


Figura B.51- Pazienti 158- 159- 162

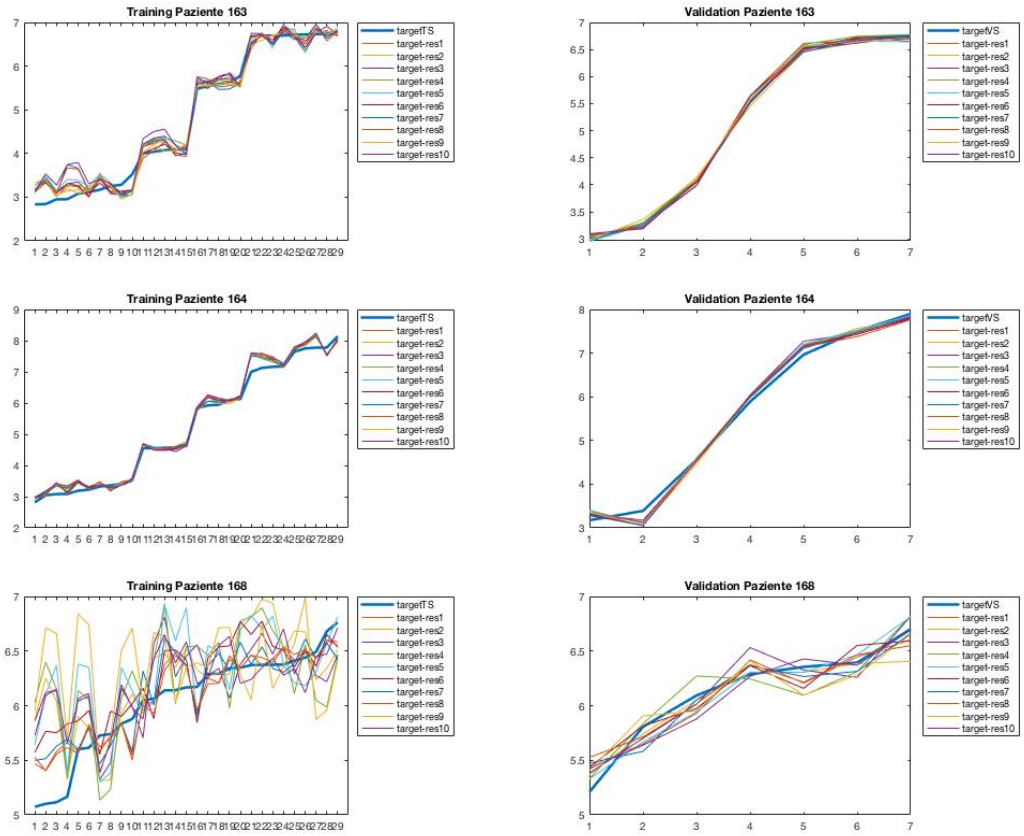


Figura B.52- Pazienti 163- 164- 168

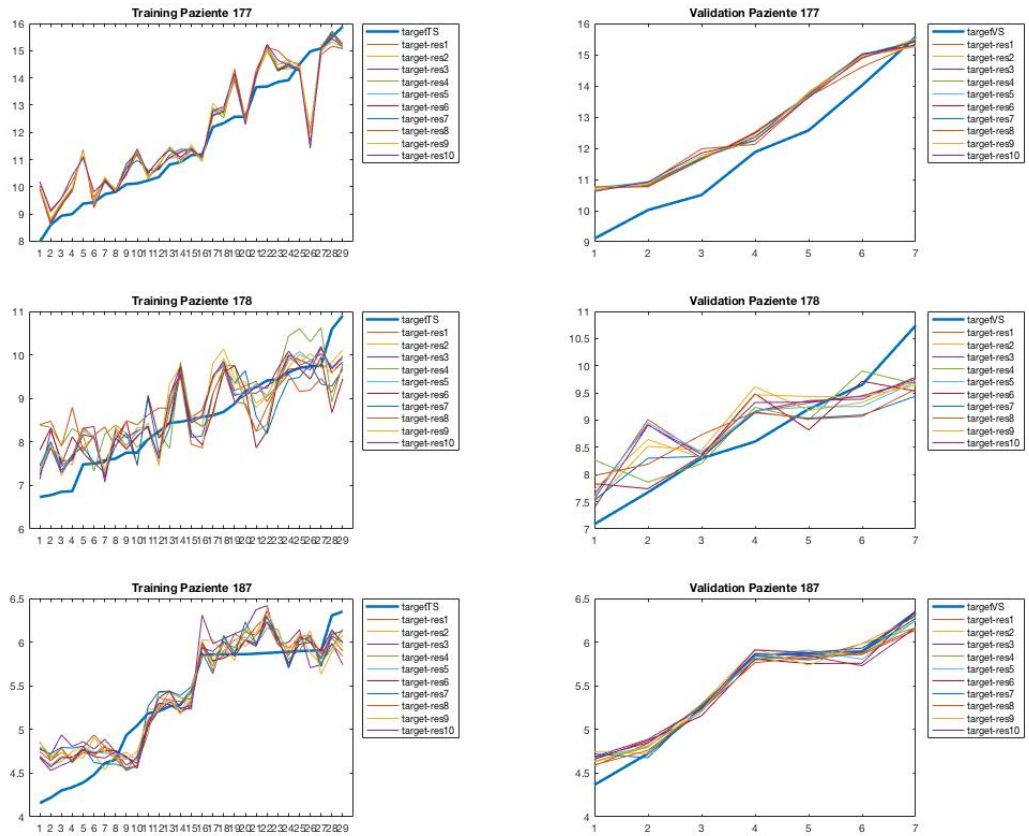


Figura B.53- Pazienti 177- 178- 187

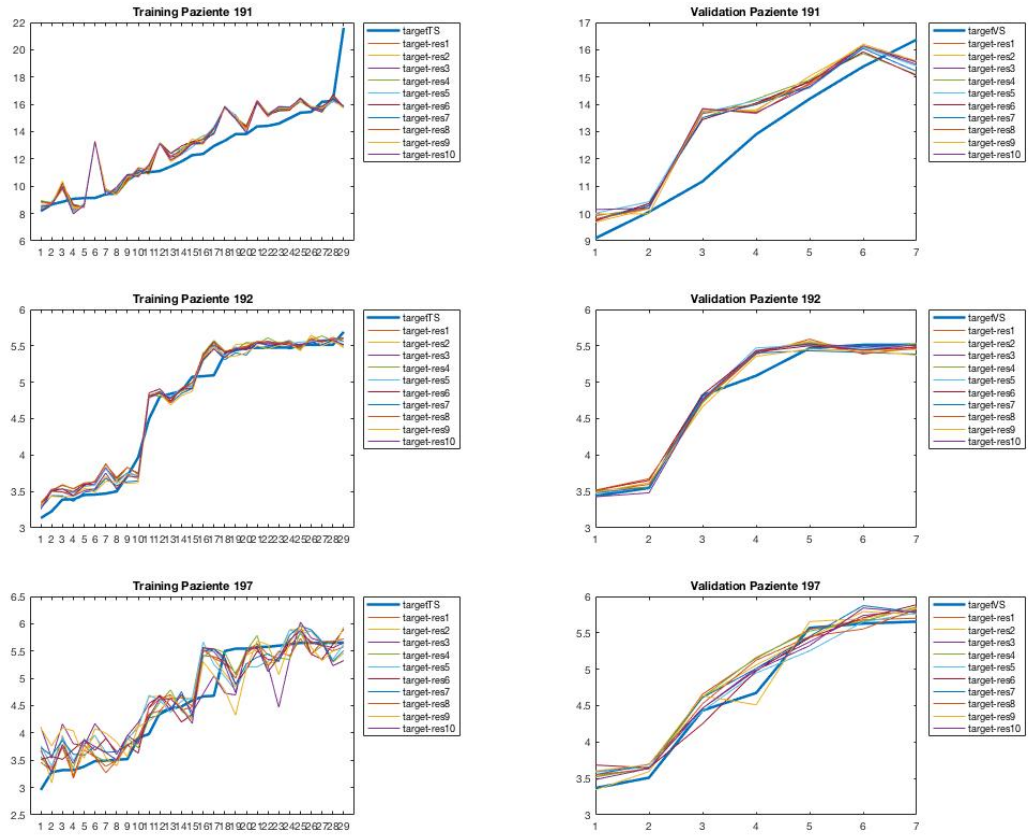


Figura B.54- Pazienti 191- 192- 197

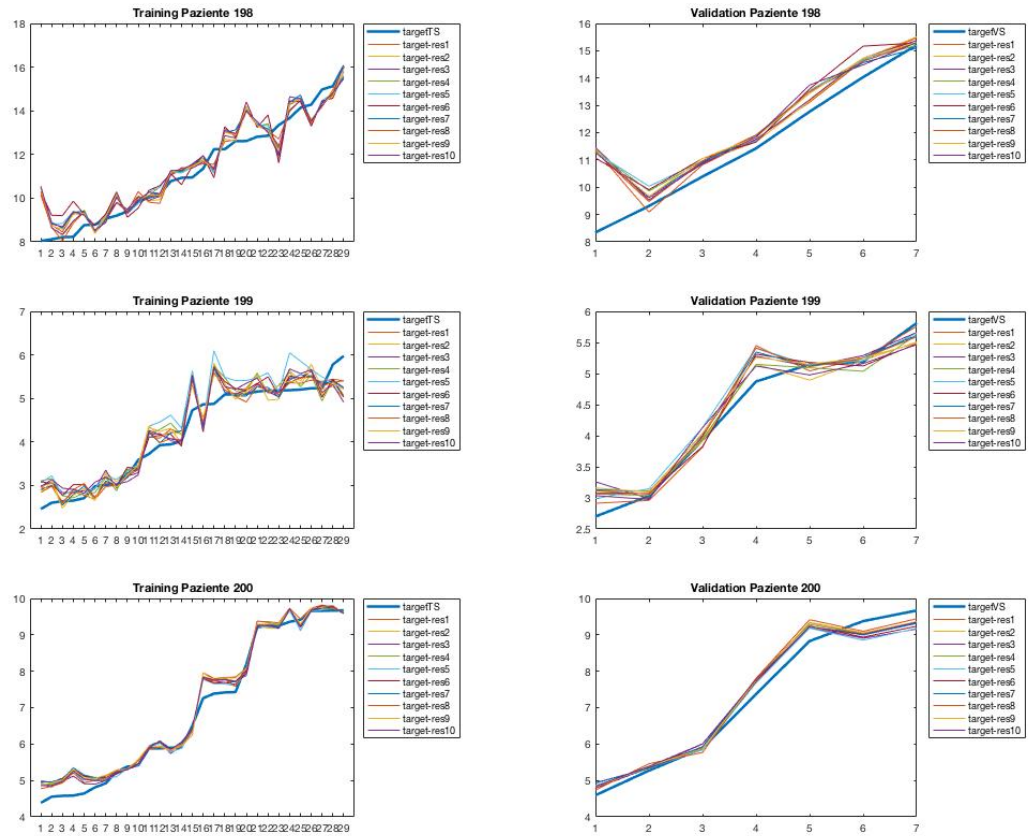


Figura B.55- Pazienti 198-199-200

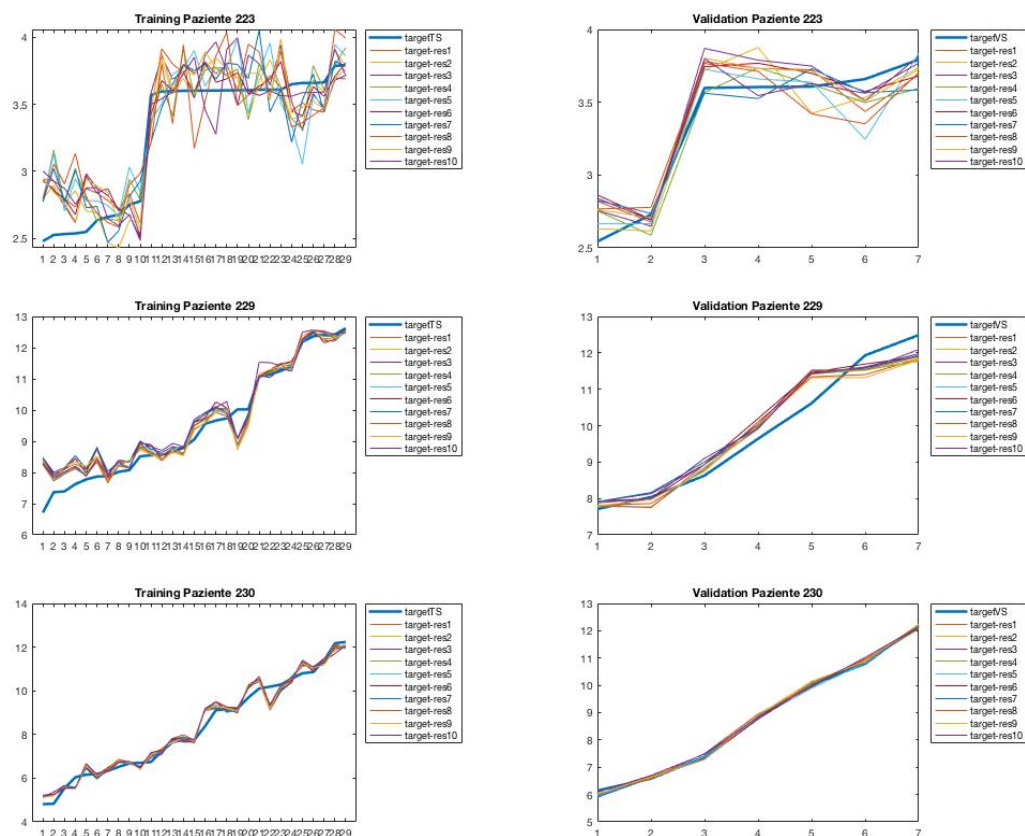


Figura B.56- Pazienti 223-229- 230

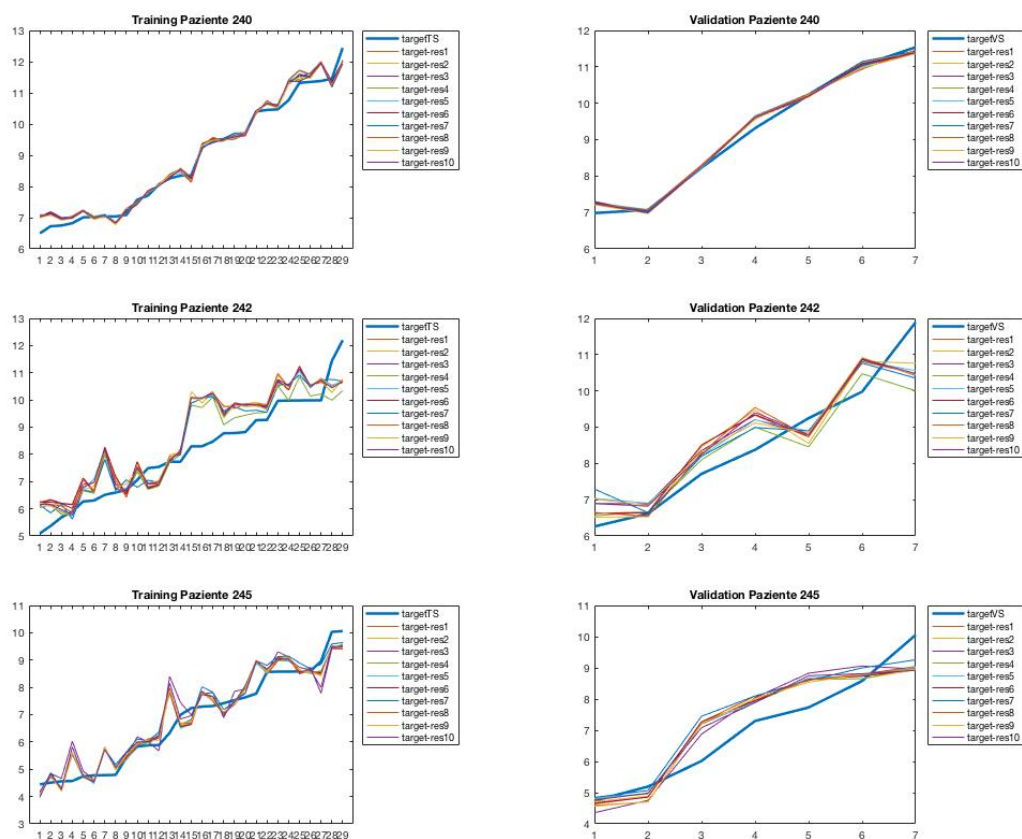


Figura B.57- Pazienti 240-242-245

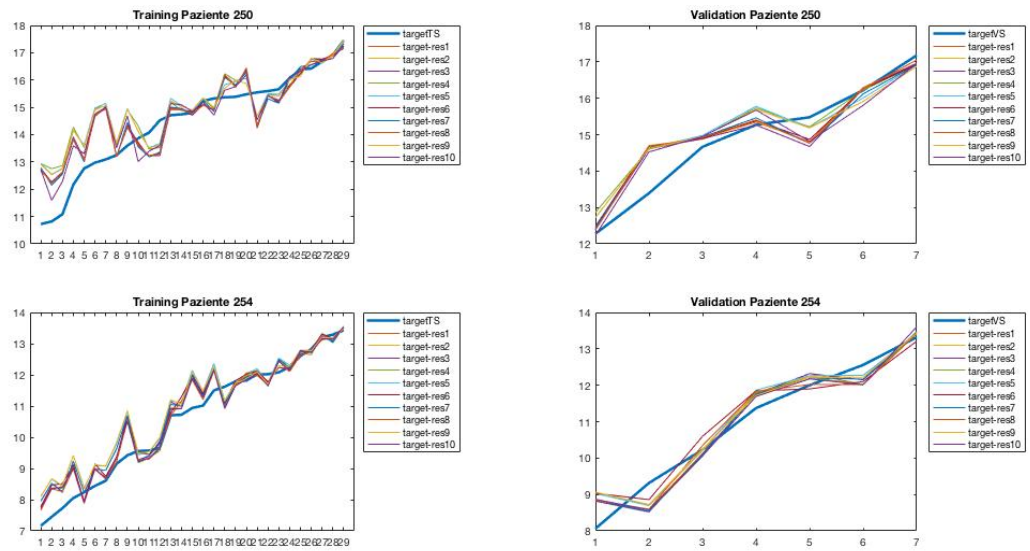


Figura B.58- Pazienti 250- 254

C. APPENDICE C

Coppie migliori selezionate per ogni paziente

Cluster 1

Combinazione	Neuroni	Eta w	Eta c	Eta sigma
280	12	0.2	0.1	0.5
286	12	0.2	0.3	0.1
291	12	0.2	0.4	0.1
293	12	0.2	0.4	0.3
294	12	0.2	0.4	0.4
379	14	0.1	0.1	0.4
393	14	0.1	0.4	0.3
397	14	0.1	0,5	0.2
407	14	0.2	0.2	0.2
409	14	0.2	0.2	0.4
411	14	0.2	0.3	0.1
417	14	0.2	0.4	0.2
421	14	0.2	0.5	0.1
509	14	0.1	0.2	0.4
510	16	0.1	0.2	0.5
516	16	0.1	0.4	0.1
524	16	0.1	0.5	0.4
570	16	0.3	0.4	0.5
648	18	0.1	0.5	0.3
662	18	0.2	0.3	0.2

Tabella C.1 - Combinazioni selezionate per analisi- Cluster 1

Cluster 2

Combinazione	Neuroni	Eta w	Eta c	Eta sigma
137	10	0.1	0.3	0.2
262	12	0.1	0.3	0.2
276	12	0.2	0.1	0.1
390	14	0.1	0.3	0.5
521	16	0.1	0.5	0.1

Tabella C.2 - Combinazioni selezionate per analisi- Cluster 2

Cluster 3

Combinazione	Neuroni	Eta w	Eta c	Eta sigma
137	10	0.1	0.3	0.2
262	12	0.1	0.3	0.2
276	12	0.2	0.1	0.1
521	16	0.1	0.5	0.1
649	18	0.1	0.5	0.4

Tabella C.3 - Combinazioni selezionate per analisi - Cluster 3

D. APPENDICE D

Risultati – Confronto valori MaxEUD vescica e retto

Cluster 1

	New		RBF[2]		GPS	
paziente	vescica	retto	vescica	retto	vescica	retto
2	1660	580	1300	1100	1231	1027
5	1180	760	1700	1000	667	1478
6	4700	1940	2800	1000	1086	3634
7	4240	920	2000	1000	996	1275
9	1040	640	1400	1000	1229	1324
12	4520	980	3800	1000	856	1738
13	4360	760	1500	1000	872	1645
17	1900	1040	1600	1000	1727	1986
26	4080	540	4900	1000	926	1204
27	4780	600	4300	1000	611	1341
29	2500	700	1700	1000	1721	1241
31	3380	780	1100	1000	1582	1214
36	2980	700	1900	1000	773	547
39	3960	1160	4500	1000	793	1068
41	2180	980	1200	1000	1464	1563
43	4360	680	4000	1000	1076	1012
45	2400	1040	2000	1000	1957	1161
47	1820	820	1600	1000	1353	986
49	1360	800	1400	1100	1008	752
52	2260	800	1500	1300	1039	949
53	1480	860	1500	1100	1168	947
63	1440	980	1300	1000	653	1294
68	1780	860	1300	1000	938	1279
87	3800	640	3800	1000	1247	922
89	1420	500	1500	1000	671	1813
109	1160	740	4500	1000	1748	1984
120	2100	680	2000	1000	3646	1222
121	2780	800	1500	1200	1760	2110
122	4240	760	1500	1000	1885	1746
124	4300	860	4100	1000	1256	2079
126	2140	1020	2100	1000	2942	1393

127	1320	700	1600	1000	1043	1663
128	1940	900	4400	1000	1522	1828
136	4300	760	2600	1000	1528	1906
138	1460	1040	1600	1100	2271	1148
140	2580	680	4500	1000	771	1069
146	1420	580	1800	1000	1180	1052
150	2320	960	2000	1000	2160	1394
151	1600	700	1800	1100	1874	1523
154	3880	1040	1300	1200	1333	788
156	2000	780	2200	1000	1290	912
160	2300	1020	1000	1000	1489	1373
161	1240	1000	1800	1000	1009	1409
166	900	940	1300	1000	1363	2934
167	900	1040	1000	1000	1591	2233
172	1700	1440	1700	1000	450	1354
176	2120	720	1300	1100	1467	1770
180	1120	600	3200	1000	1058	1482
181	1260	1000	1100	1000	1672	1368
183	3540	660	1600	1000	1130	967
184	1180	1760	1700	1500	3165	2713
188	1780	800	3100	1000	676	1472
189	1860	640	4000	1000	962	1515
190	1400	1200	2500	1000	656	1295
195	2120	900	1800	1000	2408	1694
202	3360	600	3000	1000	646	1126
203	840	500	4200	1000	490	645
205	1580	1720	1400	1000	1394	2766
207	1300	1000	1700	1000	1275	1538
208	3780	580	1100	1000	1047	1022
210	1960	700	1700	1000	1931	1107
212	2080	880	1900	1000	787	1659
213	4240	740	1700	1000	1131	1468
215	1360	540	1600	1000	859	1216
219	4380	620	3000	1100	1286	2174
220	1540	660	2900	1000	670	1059
222	1240	1060	1200	1000	2002	1289
224	1480	760	1400	1000	2531	1051
225	4320	500	4600	1000	749	1189
233	1720	880	1400	1000	1726	1662
234	1920	1940	1400	1100	4466	2104
235	1220	860	1000	1000	3177	1035
236	1900	1140	1300	1000	1205	1744
237	1240	1660	1300	1100	2391	3279

244	1500	660	4100	1000	2066	1574
251	1180	980	1100	1000	2035	1157
253	1520	680	1700	1100	1426	2291

Tabella D.1 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 1

Cluster 1 – Pazienti Validation

	New		RBF[2]		GPS	
Paziente	vescica	retto	vescica	retto	vescica	retto
145	2160	780	1500	1000	1005	2327
179	1660	760	1300	1000	1755	1423
221	1280	1820	1800	1300	1142	1402
227	1580	1180	1700	1000	2282	1282
88	2680	840	1700	1000	688	1029

Tabella D.2 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 1 - Pazienti Validation

Cluster 2

	New		RBF[2]		GPS	
paziente	vescica	retto	vescica	retto	vescica	retto
10	4340	920	2500	1100	1633	1955
14	1460	720	1600	1000	1461	2001
15	4600	660	2800	1000	596	1023
25	3220	820	1600	1000	1643	1455
30	2240	720	3900	1100	1239	1578
33	2140	1160	1600	1100	1547	972
58	4600	1100	3700	1000	736	1626
60	4240	600	1700	1000	686	1453
61	1700	1240	1600	1300	2420	1428
64	1700	800	1900	1000	2197	1641
65	4160	1380	4500	1500	691	1705
75	2000	780	1900	1200	797	797
92	2040	880	1900	1200	714	1356
112	4180	1660	2700	1000	824	1713
115	2440	980	4400	1000	1189	1328
118	1420	840	1500	1000	1764	1314
132	1780	1120	4100	1300	1782	1878
137	1800	1600	1300	1500	3298	2098
152	2420	1200	2500	1400	2642	1474
153	4500	880	1500	1200	4362	2627
169	4080	1220	2700	1000	881	1486

170	1420	720	1500	1000	1619	1012
173	2180	1800	1200	1100	4752	2100
175	2080	940	2100	1100	1879	1245
182	1900	840	1700	1100	1181	1171
185	3480	1000	1700	1200	1840	1808
193	4600	620	1500	1000	1046	1470
194	4280	920	1700	1300	1369	1910
196	2040	1200	1400	1100	2012	2456
201	1420	640	1100	1000	2049	1722
209	4460	960	4500	1000	2170	2220
211	1920	940	1400	1000	2925	1600
214	2820	680	1800	1100	2570	1647
217	1200	840	1700	1000	702	1707
226	860	500	2200	1000	4389	1959
231	4120	600	4000	1000	1389	2091
238	4440	1060	4400	1000	1238	1775
243	4340	1080	1700	1500	1322	1732
246	2520	2920	1000	1200	2797	3609
247	2160	980	1800	1100	2974	1286
248	2100	1020	1600	1200	1612	1935
249	2900	820	4600	1100	1542	2049
252	1400	980	1100	1100	1771	2213

Tabella D.3 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 2

Cluster 2 – Pazienti Validation

Paziente	New		RBF[2]		GPS	
	vescica	retto	vescica	retto	vescica	retto
116	1680	1680	1700	1000	3145	2538
147	1300	880	4500	1200	1510	2095
165	1720	1020	1500	1000	2244	2374
19	1660	780	4100	1000	1506	1730
232	2200	1700	1800	1000	1758	2517

Tabella D.4 -Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 2 - Pazienti Validation

Cluster 3

paziente	New		RBF[2]		GPS	
	vescica	retto	vescica	retto	vescica	retto
1	1260	640	1800	1000	1192	1556
3	940	1000	1000	1400	2197	1148
4	1140	620	4400	1000	610	1830

8	1680	1260	4000	1000	1242	1710
11	1260	800	1500	1000	1333	1285
16	4460	800	4400	1000	392	1171
18	2580	500	1300	1000	1366	834
20	4580	1120	1700	1100	1720	1926
22	1900	1000	1600	1100	2146	2516
23	4340	1200	4300	1100	1075	1736
24	2160	860	1700	1000	2016	1287
34	4620	1000	4300	1100	1300	1347
40	4260	660	1200	1400	1100	1401
48	2860	600	1300	1000	964	768
62	2000	620	1500	1000	1661	1553
73	1160	1280	1300	1100	630	1474
90	1320	500	1000	1000	361	1205
94	1360	1020	3600	1000	552	1565
96	2100	800	1900	1000	3255	1403
110	1100	780	1500	1000	1744	1389
111	1900	520	3000	1000	882	1212
113	2460	620	5000	1000	1387	1302
114	4520	820	4600	1000	915	2182
117	1300	800	2400	1000	1261	2051
119	1260	980	4200	1100	950	1591
123	3900	1000	2100	1300	849	2059
129	1080	880	1800	1000	1230	884
130	1820	560	1100	1000	1925	1905
131	4380	500	4800	1000	846	1019
139	4420	760	1400	1000	1493	1196
142	1960	1040	4300	1000	1172	2170
143	3900	880	1600	1000	1504	2108
155	4120	500	2400	1000	444	797
158	1360	1180	1200	1000	1637	1640
159	1640	1400	1300	1000	1733	2060
162	4240	500	1100	1000	1221	989
163	4340	840	2100	1000	351	1484
164	1040	680	4200	1000	1221	1441
168	1860	920	2600	1000	1171	1739
177	2080	1200	1300	1200	2534	2424
178	2460	1180	1900	1400	1879	1271
187	1900	500	1600	1000	1138	1463
191	2260	840	2400	1300	3294	1965
192	1180	640	1100	1000	1228	1290
197	2580	500	3700	1000	1523	967
198	2420	1120	1300	1100	2576	2026

199	1920	640	1100	1000	1279	684
200	1700	760	4200	1100	1120	1892
223	4360	520	2100	1000	1148	868
229	4500	820	1000	1000	1881	2042
230	1080	800	1000	1000	2182	1824
240	1380	800	2400	1000	1228	2160
242	1780	700	1400	1000	3041	1037
245	2080	900	2100	1100	2118	863
250	1100	1780	1000	1700	1523	845
254	2100	580	1600	1000	2926	1896

Tabella D.5 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 3

Cluster 3 – Pazienti Validation

	New		RBF[2]		GPS	
Paziente	vescica	retto	vescica	retto	vescica	retto
93	1440	760	1600	1000	909	1291
125	1100	880	3900	1000	1824	1682
171	1800	640	2400	1000	2660	2038
174	1800	540	1400	1000	1800	2025
218	4560	1020	1700	1000	875	1270

Tabella D.6 - Confronto dosi MaxEUD Vescica e Retto - Cluster 3 - Pazienti Validation

E. APPENDICE E

Score dei piani di trattamento

Cluster 1

	New	RBF [2]	GPS	New	RBF[2]	GPS
Paziente				%		
2	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
5	325,18	322,69	296,86	98,54	97,78	89,96
6	298,89	269,99	298,59	90,57	81,82	90,48
7	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
9	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
12	330,00	330,00	295,11	100,00	100,00	89,43
13	330,00	330,00	319,06	100,00	100,00	96,68
17	297,64	297,46	297,48	90,19	90,14	90,15
26	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
27	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
29	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
31	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
36	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
39	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
41	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
43	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
45	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
47	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
49	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
52	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
53	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
63	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
68	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
87	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
89	330,00	295,83	297,15	100,00	89,65	90,05
109	297,84	294,14	292,22	90,25	89,13	88,55
120	220,00	220,00	220,00	66,67	66,67	66,67
121	297,34	297,38	297,44	90,10	90,12	90,13
122	320,04	290,70	293,10	96,98	88,09	88,82
124	297,64	297,65	297,55	90,19	90,20	90,17
126	279,64	279,55	250,00	84,74	84,71	75,76
127	330,00	330,00	323,59	100,00	100,00	98,06
128	324,82	326,50	296,90	98,43	98,94	89,97

136	322,98	327,11	297,33	97,87	99,12	90,10
138	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
140	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
146	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
150	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
151	330,00	330,00	324,77	100,00	100,00	98,42
154	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
156	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
160	330,00	329,97	330,00	100,00	99,99	100,00
161	326,05	321,29	296,00	98,80	97,36	89,70
166	299,01	298,54	298,51	90,61	90,47	90,46
167	297,41	297,68	297,14	90,12	90,21	90,04
172	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
176	330,00	324,05	323,05	100,00	98,20	97,89
180	325,26	296,94	297,07	98,56	89,98	90,02
181	330,00	330,00	324,76	100,00	100,00	98,41
183	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
184	267,77	219,15	218,49	81,14	66,41	66,21
188	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
189	326,87	297,00	297,15	99,05	90,00	90,05
190	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
195	324,15	324,77	324,87	98,23	98,42	98,45
202	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
203	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
205	298,04	298,19	297,68	90,32	90,36	90,21
207	330,00	330,00	319,87	100,00	100,00	96,93
208	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
210	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
212	330,00	324,31	322,68	100,00	98,28	97,78
213	330,00	330,00	322,14	100,00	100,00	97,62
215	330,00	330,00	324,26	100,00	100,00	98,26
219	298,93	298,31	298,09	90,58	90,40	90,33
220	330,00	330,00	330,00	100,00	0,00	100,00
222	330,00	330,00	330,00	100,00	0,00	100,00
224	327,00	326,32	327,31	99,09	98,88	99,18
225	330,00	325,66	326,03	100,00	98,68	98,80
233	330,00	330,00	323,04	100,00	100,00	97,89
234	217,62	217,16	217,48	65,95	65,81	65,90
235	300,00	300,00	295,23	90,91	90,91	89,46
236	324,86	323,45	296,50	98,44	98,02	89,85
237	265,75	266,61	218,42	80,53	80,79	66,19
244	330,00	330,00	325,20	100,00	100,00	98,55
251	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
253	238,55	238,34	237,66	72,29	72,22	72,02

Tabella E.1- Score dei piani di trattamento Cluster 1

Cluster 1 – Validation

	New	RBF [2]	GPS	New	RBF [2]	GPS
Paziente				%		
145	298,16	297,57	297,54	90,35	90,17	90,16
179	329,88	329,96	330	99,96	99,98	100
221	330	330	330	100	100	100
227	330	330	330	100	100	100
88	330	330	330	100	100	100

Tabella E.2 - Score dei piani di trattamento Cluster 1- Pazienti validation

Cluster 2

	New	RBF [2]	GPS	New	RBF [2]	GPS
Paziente				%		
10	298,12	297,65	297,31	90,34	90,20	90,09
14	298,15	297,95	297,86	90,35	90,29	90,26
15	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
25	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
30	330,00	330,00	320,13	100,00	100,00	97,01
33	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
58	296,12	295,88	296,11	89,73	89,66	89,73
60	330,00	324,23	325,55	100,00	98,25	98,65
61	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
64	297,43	297,33	297,52	90,13	90,10	90,16
65	318,98	321,80	319,46	96,66	97,52	96,81
75	323,97	324,27	323,16	98,17	98,26	97,93
92	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
112	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
115	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
118	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
132	297,87	297,75	297,42	90,26	90,23	90,13
137	217,36	216,57	217,33	65,87	65,63	65,86
152	320,74	322,35	325,03	97,19	97,68	98,49
153	218,75	219,71	217,91	66,29	66,58	66,03
169	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
170	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00

173	217,36	217,05	217,45	65,87	65,77	65,89
175	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
182	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
185	321,52	297,05	296,90	97,43	90,02	89,97
193	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
194	330,00	324,48	296,22	100,00	98,33	89,76
196	268,22	267,89	267,91	81,28	81,18	81,18
201	237,87	237,76	238,00	72,08	72,05	72,12
209	234,22	234,22	233,72	70,98	70,98	70,82
211	294,31	329,43	243,53	89,18	99,83	73,80
214	294,31	297,33	266,54	89,18	90,10	80,77
217	324,69	321,39	296,49	98,39	97,39	89,85
226	209,79	217,36	217,73	63,57	65,87	65,98
231	298,81	298,13	297,50	90,55	90,34	90,15
238	325,69	325,69	297,11	98,69	98,69	90,03
243	325,51	322,81	324,01	98,64	97,82	98,18
246	188,52	209,46	183,41	57,13	63,47	55,58
247	249,99	249,95	250,00	75,75	75,74	75,76
248	330,00	325,79	295,39	100,00	98,72	89,51
249	298,17	297,90	297,61	90,35	90,27	90,18
252	297,08	297,96	297,71	90,02	90,29	90,22

Tabella E.3 - Score dei piani di trattamento Cluster 2

Cluster 2 – Pazienti Validation

	New	RBF [2]	GPS	New	RBF [2]	GPS
Paziente				%		
116	217,84	217,86	217,86	66,01	66,01	66,01
147	298,17	298,12	297,53	90,35	90,33	90,16
165	268,5	268,43	259,17	81,36	81,34	78,53
19	330	330	330	100	100	100
232	298,67	298,76	298,18	90,50	90,53	90,357

Tabella E.4 - Score dei piani di trattamento Cluster 2 - Pazienti validation

Cluster 3

	New	RBF [2]	GPS	New	RBF [2]	GPS
Paziente				%		
1	326,47	326,47	297,19	98,93	98,93	90,06
3	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
4	298,63	297,89	297,62	90,49	90,27	90,19
8	297,30	297,40	297,36	90,09	90,12	90,11
11	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00

16	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
18	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
20	296,96	297,03	297,16	89,99	90,01	90,05
22	238,25	238,25	238,07	72,20	72,20	72,14
23	297,28	297,38	296,53	90,08	90,12	89,86
24	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
34	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
40	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
48	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
62	297,30	297,46	297,45	90,09	90,14	90,14
73	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
90	330,00	323,97	295,50	100,00	98,17	89,55
94	296,93	296,85	297,12	89,98	89,95	90,04
96	279,65	279,59	250,00	84,74	84,72	75,76
110	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
111	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
113	324,66	295,68	296,89	98,38	89,60	89,97
114	298,18	298,18	297,73	90,36	90,36	90,22
117	298,69	298,34	297,65	90,51	90,41	90,20
119	322,66	324,89	296,28	97,78	98,45	89,78
123	297,57	297,46	297,36	90,17	90,14	90,11
129	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
130	315,16	292,63	295,86	95,50	88,68	89,65
131	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
139	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
142	298,02	297,43	297,51	90,31	90,13	90,15
143	298,11	297,58	297,40	90,34	90,18	90,12
155	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
158	324,47	324,75	296,49	98,32	98,41	89,85
159	296,32	321,70	296,21	89,79	97,48	89,76
162	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
163	330,00	330,00	326,20	100,00	100,00	98,85
164	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
168	297,56	297,09	297,24	90,17	90,03	90,07
177	297,42	296,13	265,73	90,13	89,74	80,52
178	325,65	330,00	330,00	98,68	100,00	100,00
187	329,95	296,43	296,79	99,98	89,83	89,94
191	218,01	217,93	217,81	66,06	66,04	66,00
192	330,00	325,65	295,17	100,00	98,68	89,45
197	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
198	295,29	295,54	296,35	89,48	89,56	89,80
199	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
200	297,65	297,65	297,52	90,20	90,20	90,16
223	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
229	292,01	296,61	293,33	88,49	89,88	88,89

230	324,60	325,20	296,94	98,36	98,55	89,98
240	298,15	298,55	297,69	90,35	90,47	90,21
242	293,94	300,00	250,00	89,07	90,91	75,76
245	330,00	330,00	330,00	100,00	100,00	100,00
254	290,24	295,69	247,52	87,95	89,60	75,01

Tabella E.5- Score dei piani di trattamento Cluster 3

Cluster 3 – Pazienti Validation

	New	RBF [2]	GPS	New	RBF [2]	GPS
Paziente				%		
93	330	330	324,1	100	100	98,21
125	297,69	297,59	297,51	90,26	90,17	90,15
171	268,19	268,6	217,66	81,26	81,39	65,95
174	325,6	297,31	297,4	98,66	90,09	90,12
218	330	330	330	100	100	100

Tabella E.6 - Score dei piani di trattamento Cluster 3 - Pazienti validation

F. APPENDICE F

Pazienti analizzati con score percentuale inferiore al 90%

Paziente	Score New	Score RBF[2]	Differenza New-RBF[2]
6	90,57	81,82	8,76
89	100,00	89,65	10,35
109	90,25	89,13	1,12
120	66,67	66,67	0,00
122	96,98	88,09	8,89
126	84,74	84,71	0,03
180	98,56	89,98	8,58
184	81,14	66,41	14,73
234	65,95	65,81	0,14
237	80,53	80,79	-0,26
253	72,29	72,22	0,06
58	89,73	89,66	0,07
137	65,87	65,63	0,24
153	66,29	66,58	-0,29
173	65,87	65,77	0,09
196	81,28	81,18	0,10
201	72,08	72,05	0,03
209	70,98	70,98	0,00
226	63,57	65,87	-2,29
246	57,13	63,47	-6,35
247	75,75	75,74	0,01
22	72,20	72,20	0,00
94	89,98	89,95	0,02
96	84,74	84,72	0,02
113	98,38	89,60	8,78
130	95,50	88,68	6,83
177	90,13	89,74	0,39
187	99,98	89,83	10,16
191	66,06	66,04	0,02
198	89,48	89,56	-0,08
229	88,49	89,88	-1,39
254	87,95	89,60	-1,65

Tabella F.1 - Confronto score con RBF[2]

Paziente	Score New	Score GPS	Differenza New-GPS
5	98,54	89,96	8,58
12	100,00	89,43	10,57
109	90,25	88,55	1,70
120	66,67	66,67	0,00
122	96,98	88,82	8,16
126	84,74	75,76	8,98
128	98,43	89,97	8,46
161	98,80	89,70	9,11
184	81,14	66,21	14,93
234	65,95	65,90	0,04
235	90,91	89,46	1,45
236	98,44	89,85	8,59
237	80,53	66,19	14,34
244	100,00	98,55	1,45
253	72,29	72,02	0,27
58	89,73	89,73	0,00
137	65,87	65,86	0,01
153	66,29	66,03	0,25
173	65,87	65,89	-0,03
185	97,43	89,97	7,46
194	100,00	89,76	10,24
196	81,28	81,18	0,09
201	72,08	72,12	-0,04
209	70,98	70,82	0,15
211	89,18	73,80	15,39
214	89,18	80,77	8,42
217	98,39	89,85	8,55
226	63,57	65,98	-2,41
246	57,13	55,58	1,55
247	75,75	75,76	0,00
248	100,00	89,51	10,49
22	72,20	72,14	0,05
23	90,08	89,86	0,23
90	100,00	89,55	10,45
96	84,74	75,76	8,98
113	98,38	89,97	8,42
119	97,78	89,78	7,99
130	95,50	89,65	5,85
158	98,32	89,85	8,48
159	89,79	89,76	0,03
177	90,13	80,52	9,60

187	99,98	89,94	10,05
191	66,06	66,00	0,06
192	100,00	89,45	10,55
198	89,48	89,80	-0,32
229	88,49	88,89	-0,40
230	98,36	89,98	8,38
242	89,07	75,76	13,32
254	87,95	75,01	12,95

Tabella F.2 - Confronto score con GPS

Bibliografia

- [1] Valentina Perolini. Utilizzo di algoritmi genetici per l'ottimizzazione di piani per radioterapia= Use of genetic algorithms for the optimization of radiotherapy plans . Tesi di dott. Politecnico di Torino, 2018.
- [2] Giada Mengoni, Caratterizzazione geometrica di volumi TC della prostata per il set-up di parametri nell'ottimizzazione di piani radioterapeutici, Tesi Magistrale Politecnico di Torino, 2020.
- [3]<https://www.aimac.it/libretti-tumore/radioterapia>
- [4]<https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2017/07/08-12-web.1212492543.pdf>
- [5] <https://tecnologieavanzate.com/radioterapia/tps/rystation/>
- [6] http://archivio-mondodigitale.aicanet.net/Rivista/05_numero_due/def._Tettamanzi_p._3-17.pdf
- [7] Andrzej Niemierko. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. Med. Phys. 24 (1), January 1997.
- [8] Nadja Ebert, Falk Tillner e Michael Baumann. Radiation Oncology . In: (2019).
- [9] <https://www.questionidiprostata.it/cancro-alla-prostata/diagnosi/>
- [10] 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.
- [11] J. Greffenstette. Optimisation of control parameters for genetic algorithms,. IEEE Transactionson Systems, Man and Cybernetics 16(1), pp.122–128, 1986.
- [12]<https://www.hsr.it/news/2020/novembre/tumore-prostata-come-curarlo>
- [13]https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-a-treated-volume-and-organ-at-risk-OAR-located-in-the-irradiated-patient_fig1_323691298
- [14]<https://www.semanticscholar.org/paper/Adaptive-radiation-therapy-in-head-and-neckcancer>
- [15] 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.

- [16]Humanitas Research Hospital. Tumore della prostata. url:
<https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-prostata>.
- [17]SN Sivanandam e SN Deepa. Genetic algorithms . In: Introduction to genetic algorithms. Springer, 2008, pp. 15 37.
- [18]http://www.fedoa.unina.it/1920/1/De_Martinis_Ingegneria_dei_Sistemi_Idraulici_di_Trasporto_e_Territoriali.pdf
- [19] <https://www.raysearchlabs.com/raystation/>
- [20]<https://www.topdoctors.it/dizionario-medico/radioterapia-trattamento>