



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

Planejamento da IMRT com MLC: uma abordagem linear com restrições elásticas.

Palavras-Chave: [Programação linear], [Restrições elásticas], [Radioterapia]

Aluno: Vinicius Jameli Cabrera

Orientador: Prof. Dr. Aurelio Ribeiro Leite de Oliveira

1 Problema

Radioterapia é um tipo de terapia que utiliza de radiação ionizante para controlar ou eliminar tumores. Esta é comumente utilizada em tratamento de câncer, pois a aplicação da radiação ionizante destrói o tecido por dano ao DNA da célula, levando à morte celular.

Em específico, estudamos o tratamento por teleterapia, ou *External Beam Radiation Therapy*, que é a forma mais comum de radioterapia, onde o paciente se deita numa maca e uma fonte externa de radiação ionizante é apontada para uma parte do corpo desejada para o tratamento.

Da teleterapia, estamos interessados nos tratamentos feitos por um *acelerador linear*; um tipo de acelerador de partículas subatômicas, ou de íons, que as coloca em alta velocidade submetendo-as a uma série de potenciais elétricos oscilantes ao longo de um feixe linear.

E finalmente, das diferentes formas que podemos entregar a dose de radiação com um acelerador linear, abordamos a técnica de *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT). Um acelerador linear típico entre todas as estações de tratamento está representado na figura esquemática ¹.

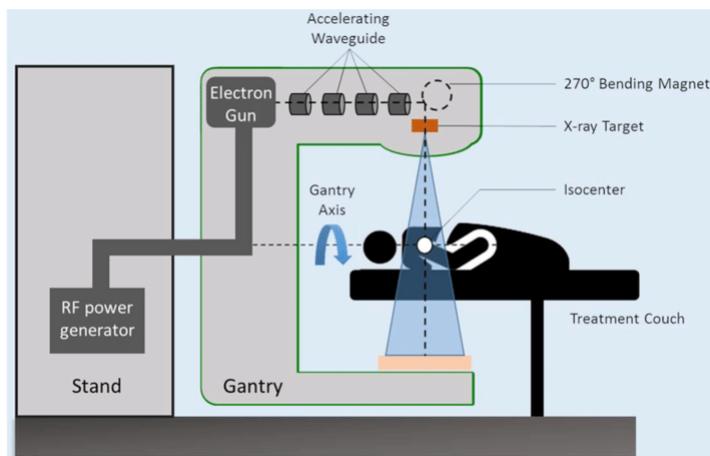


Figura 1: Componentes de um típico acelerador linear.

O *gantry* é capaz de dar uma volta completa em torno de seu eixo. Este é um ferramental isocêntrico, isto é, que permite a irradiação da dose de várias diferentes direções, e todas se interceptam num mesmo ponto do espaço, chamado isocentro. Além do *gantry*, a mesa de tratamento, ou *treatment couch* também se move para frente ou para trás; se afastando ou se aproximando do *gantry*; e em alguns casos, pode girar em torno de seu eixo.

¹ Imagem retirada do artigo Jumeau et al. [2020]

Abaixo da região denominada *X-ray Target* se encontra o que chamamos de colimadores, cuja função é, como o nome diz, colimar os feixes, fazendo com que, dentre outros aspectos, mude o seu formato.

Os primeiros colimadores eram atenuadores físicos; blocos compensadores fixos para a atenuação do feixe (de Almeida [2012]). Atualmente, utilizamos o colimador multilâminas, ou *Multileaf Collimator* (MLC), onde suas lâminas se movem de forma estática (*step-and-shoot*) ou dinâmica, afim de estabelecer um formato de campo ideal em cada ângulo estático ou arco de movimento do *gantry*. Exemplos na figura 2. ²



Figura 2

Desta forma, (IMRT) é uma técnica de radioterapia na qual utiliza do MLC para criar fluências de radiação não uniformes, que são entregues ao paciente a partir de qualquer posição do feixe de tratamento, com objetivo melhorar a distribuição de dose.

Em luz disto, o trabalho coloca seus esforços em estudar como se dá o planejamento de sistemas de entrega de dose por IMRT.

Trataremos de um modelo por descritores físicos, utilizando otimização por beamlet num problema linear. No caso não linear, é comumente utilizado processos estocásticos juntamente com determinísticos, como *Simulated Annealing* e *Tabu Search*, por exemplo, pois uma vez que o determinístico obtém um mínimo local da função objetivo, o estocástico se encarrega de encontrar o mínimo global. Todavia, com a garantia da linearidade, é estudado apenas o processo determinístico.

2 Dados

Uma vez que o paciente é encaminhado para realizar o tratamento por teleterapia, é realizada uma tomografia computadorizada (CT) da região a ser tratada para que o médico oncologista possa prescrever a quantidade de dose de radiação ionizante (medida em Gray; Gy) em cada região do tratamento; exemplo na figura 3.³

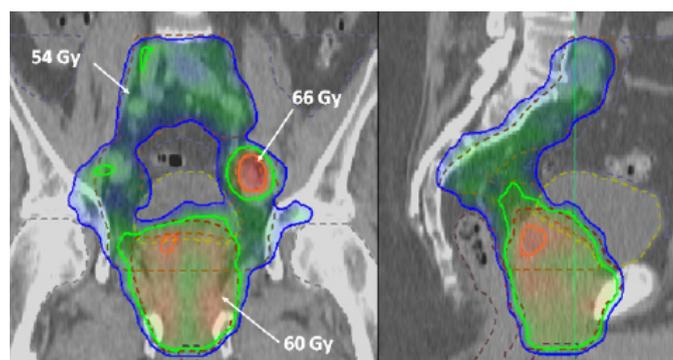


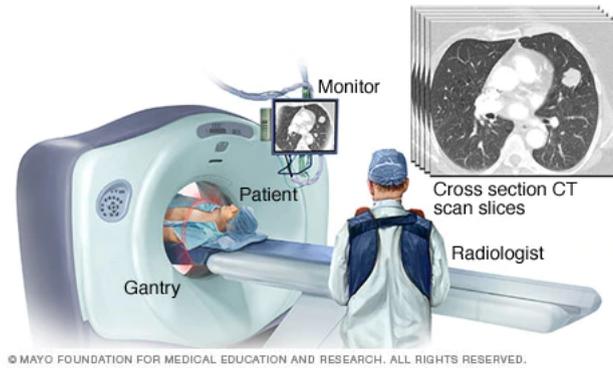
Figura 3: IMRT para irradiação de próstata com dose de 60 Gy e, concomitantemente, toda a pelve com 54 Gy e linfonodo comprometido com 66 Gy. À esquerda, vista coronal e, à direita, corte sagital.

² Imagens retiradas dos respectivos artigos: Javedan et al. [2008] e Baatar et al. [2018]

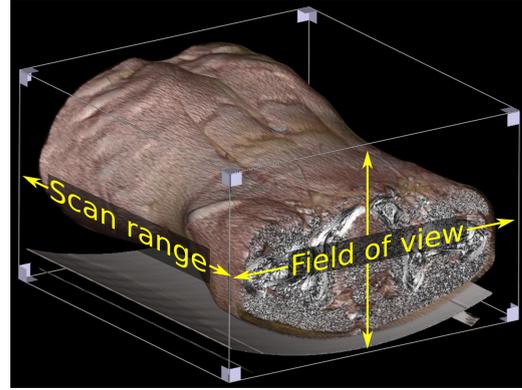
³ Imagem retirada do livro de Almeida [2012], página 16

A tomografia nada mais é do que uma coleção de imagens transversais do paciente, representadas na Figura 4a.⁴ Para que então possamos utilizar estes dados, é feita uma reconstrução tridimensional desta coleção de imagens, enfim criando um volume 3D com o volume alvo, exemplificada na Figura 4b⁵.

A última e principal etapa na preparação dos dados é a criação da matriz de decomposição de dose. Esta foi feita pelos autores dos artigos Breedveld and Heijmen [2017] e Craft et al.; a partir da reconstrução tridimensional, é feita a sua discretização em voxels e gerada uma matriz que indica a quantidade de dose prescrita para cada voxel das estruturas.



(a) Figura ilustrativa de uma tomografia em execução



(b) Resultado de uma tomografia computadorizada de abdômen e pelve.

Figura 4

3 Modelo matemático

Suponha que cada órgão do corpo humano está dividido por voxels, onde cada voxel representará parte do tecido saudável ou do tumor em um órgão doente. Seja, m_T o número de voxels do tumor, m_C o número de voxels da estrutura crítica e m_G o número de voxels restantes (tecido saudável), ou seja, $m = m_G + m_T + m_C$. Finalmente n , representa o número de sub-raios que atinge o volume do alvo. A prescrição é definida por quatro limites:

- u_t : representa o vetor de limite superior para radiação no tumor ($u_t \in \mathbb{R}^{m_T}$);
- l_t : representa o vetor de limite inferior para radiação no tumor ($l_t \in \mathbb{R}^{m_T}$);
- u_c : representa o vetor de limite superior para radiação na estrutura crítica ($u_c \in \mathbb{R}^{m_C}$);
- u_g : representa o vetor de limite superior para radiação no restante de tecido saudável ($u_g \in \mathbb{R}^{m_G}$).

Fazendo as suposições óbvias que $0 < l_t \leq u_t$, $u_c \geq 0$, e $u_g \geq 0$. Se uma dose letal uniforme é transmitida ao tumor, o limite superior e inferior para os voxels do tumor são obtidos através das metas estabelecidas. Supondo que as metas estabelecidas para uma célula cancerosa sejam t_g , os valores de u_{t_i} e l_{t_i} são geralmente $(1 + \epsilon)t_g$ e $(1 - \epsilon)t_g$, respectivamente, onde, ϵ é a porcentagem da variação para a dosagem do tumor e é denominado *nível de uniformidade do tumor*. Valores típicos de ϵ encontrados na literatura vão de 0.02 à 0.15 (Holder [2003]). O vetor u_g representa a maior quantidade de radiação permitida para algum voxel (saudável). Em geral tecidos saudáveis não devem receber mais do que 10% da dose estabelecida para o tumor. Ou seja, $u_g = t_g(1 + 0.10)$.

As linhas da matriz de propagação da dose podem ser reordenadas considerando as linhas que correspondem ao tumor, as linhas que correspondem à estrutura crítica, e as linhas que correspondem ao tecido

⁴ Imagem retirada do site <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ct-scan/multimedia/ct-scan-slices/img-20008348>

⁵ Imagem retirada do artigo Haggstrom [2014]

saudável. Esta reordenação é representada pelas sub-matrizes A_T , A_C e A_G , como indicado abaixo:

$$A = \begin{bmatrix} A_T \\ A_C \\ A_G \end{bmatrix}$$

ou seja, A_T : tumor, A_C : estrutura crítica e A_G : restante de tecido saudável.

Sub-raios que não atingem o tumor são removidos pela eliminação das colunas de A que tem o vetor zero na coluna da submatriz A_T correspondente. Assim, sem perda de generalidade, consideraremos que a matriz A_T não tem colunas nulas. Portanto, temos que $A \in \Re^{m \times n}$, $A_T \in \Re^{m_T \times n}$, $A_C \in \Re^{m_C \times n}$ e $A_G \in \Re^{m_G \times n}$.

O modelo introduzido em Holder [2003] incorpora restrições elásticas, e quando resolvidas pelo método de pontos interiores, produzem planos favoráveis. A função objetivo é representada pela soma ponderada de três metas: $l^T t$, que mede o quanto falta para que o plano encontrado consiga aplicar a dose mínima na região do tumor; $u_c^T c$ que mede a quantidade de radiação acima da prescrita recebida pela região crítica; e $u_g^T g$ que mede a quantidade de radiação acima da prescrita nos demais tecidos saudáveis. O escalar positivo w pondera a importância da formulação de um plano que obtenha a dose mínima na região do tumor, isto é, valores grandes de w forçam $l^T t$ a ser tão pequeno quanto possível. Seria desejável que existisse valor para um finito $w > 0$ tal que o valor ótimo da componente $l^T t$ fosse zero o que garantiria ao tumor receber o nível mínimo de radiação necessário para sua eliminação. O modelo proposto pode ser representado pela seguinte formulação:

$$\begin{aligned} \min \quad & w l^T t + u_c^T c + u_g^T g \\ \text{s.a.} \quad & l_t - Lt \leq A_T x \leq u_t \\ & A_C x \leq u_c + U_C c \\ & A_G x \leq u_g + U_G g \\ & 0 \leq Lt \leq l_t \\ & -u_c \leq U_C c \\ & U_G g \geq 0 \\ & x \geq 0, \end{aligned} \tag{1}$$

onde,

x : dose do sub-raio, ($x \in \Re^n$);

t : $t \in \Re^{m_T}$, $t \geq 0$;

c : $c \in \Re^{m_C}$;

g : $g \in \Re^{m_G}$, $g \geq 0$.

As restrições $l_t - Lt \leq A_T x$, $A_C x \leq u_c + U_C c$, e $A_G x \leq u_g + U_G g$, são denominadas *elásticas*, pois seus limites podem variar de acordo com os vetores t , c , e g , respectivamente. As matrizes L , U_C e U_G definem como medir a elasticidade, e l , u_c e u_g controlam a penalização ou recompensa com relação à elasticidade. Valores fixos de l , u_c , u_g , L , U_C e U_G definem um conjunto de *funções elásticas*. E estas são incorporadas pelas seguintes razões: 1) a restrição elástica garante que algum conjunto de funções elásticas, (1) é sempre estritamente factível; 2) a diferença dos limites inferiores nas funções elásticas nos permitem incorporar diferentes objetivos de tratamento.

4 Simulações

Uma máquina com um processador Intel(R) Core(TM) i5-10210U CPU @ 1.60GHz 2.11 GHz e 8GB de memória ram foi utilizado para as simulações no ambiente MATLAB R2018a tendo o CPLEX 12.10 como *solver* dos problemas. Foram feitas 32 simulações no total, variando os parâmetros:

- **Casos:** estes são três pacientes diferentes, cuja a região de tratamento são *próstata*, *fígado* e *cabeça e pescoço*. Os dois primeiros utilizam 25 e 15 ângulos de tratamentos distintos respectivamente, enquanto o último tem uma discretização completa do arco de movimento do gantry.
- **Dificuldade:** em cada um dos casos, podemos escolher considerar uma estrutura (órgão) ou não no tratamento. Isto é, quanto maior o número de estruturas consideradas, maior o número de restrições, e maior a dificuldade do problema. Estas são: *fácil*, *moderado* e *difícil*.

- **Análise:** se foi utilizada a *análise média* ou *análise absoluta* na formulação. Estes são detalhes do modelo que não apareceram anteriormente.
- **Método:** o método de resolução adotado pelo CPLEX. Variando entre *pontos interiores* e *automático*, onde no último, o próprio *solver* escolhe o melhor método para cada situação utilizando seus próprios critérios.

O nível de uniformidade do tumor foi escolhido como 2%, com com ângulo da mesa de tratamento inalterado, e os casos de *cabeça e pescoço* na dificuldade *difícil* não foram resolvidos, pois o tempo limite para a resolução do PL de 5 horas já foi atingido para este caso na dificuldade média em duas simulações anteriores, logo, o teste para a dificuldade *difícil* também não convergiria.

Os resultados completos e uma melhor especificação de todos os parâmetros alterados podem ser encontrados no seguinte endereço: https://github.com/Vjameli/Radiotherapy_Planning.

5 Conclusões

Tendo em vista de que não se espera deste modelo uma aplicação direta nas estações de tratamento, as simulações obtiveram resultados satisfatórios. Todos os casos de *fígado* e *próstata*, totalizando 24, convergiram para uma solução dentro do tempo limite; destoando dos casos de *cabeça e pescoço*; onde dentre 8 testes, 3 não convergiram dentro das 5 horas e 2 apresentaram problemas de estabilidade numérica. Com isso, temos uma pista de que existe melhora na qualidade do tratamento ao considerar um maior número de ângulos, no entanto, o preço a se pagar é um PL de larga escala.

O principal motivo pelo qual este efeito não ter sido visto no trabalho original foi de que, ao considerarmos agora estruturas tridimensionais do paciente, e não bidimensionais, a dimensão do problema aumenta imensamente. Fazendo não só com que a aplicação prática direta do modelo nas estações de tratamento se inviabilize, como também o aumento do número de ângulos de gantry torne o problema mais difícil, ao invés de facilitá-lo, por conta do grande acréscimo no número de variáveis.

Referências

- Davaatseren Baatar, Matthias Ehrgott, Horst W Hamacher, and Ines M Raschendorfer. Minimizing the number of apertures in multileaf collimator sequencing with field splitting. *Discrete Applied Mathematics*, 250:87–103, 2018.
- Sebastian Breedveld and Ben Heijmen. Data for trots—the radiotherapy optimisation test set. *Data in brief*, 12:143–149, 2017.
- David Craft, Mark Bangert, Troy Long, David Papp, and Jan Unkelbach. Shared datasets for imrt, beam angle optimization, and vmat research. *url: http://gray.mgh.harvard.edu/attachments/article/226/c5.pdf*.
- Carlos Eduardo de Almeida. *Bases físicas de um programa de garantia da qualidade em IMRT*. Centro de Estudos do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes /UERJ, Rio de Janeiro, RJ, BR, 2012.
- Mikael Haggstrom. Medical gallery of mikael haggstrom 2014. *WikiJournal of Medicine*, 1(2):1–53, 2014.
- Allen Holder. Designing radio therapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Health Care and Management Science*, 6(1):5–16, 2003.
- Khosrow Javedan, Craig W Stevens, and Kenneth M Forster. Compensator-based intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma post extrapleural pneumonectomy. *Journal of applied clinical medical physics*, 9(4):98–109, 2008.
- Raphael Jumeau, Mahmut Ozsahin, Juerg Schwitler, Olgun Elicin, Tobias Reichlin, Laurent Roten, Nicolaus Andratschke, Michael Mayinger, Ardan M Saguner, Jan Steffel, et al. Stereotactic radiotherapy for the management of refractory ventricular tachycardia: Promise and future directions. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 2020.