

Otimização em Física

Otimização da Radioterapia através do critério da EUD



Universidade do Minho
Escola de Ciências

Bruno Moreira A82981

Filipe David A86388

Filipe Viana A85948

Gerson Júnior A88000

Marco Lima A86030

Pedro Oliveira A75149

Tiago Rodrigues A81839

Departamento de Matemática e Aplicações

Universidade do Minho

Monografia submetida no âmbito de

Matemática das Coisas

1. Sumário

O objetivo principal, com a realização deste trabalho, incidiu na análise da otimização da radioterapia pelo critério da EUD. Otimização essa que visa administrar às células tumorosas a dose necessária ao tratamento e reduzir ao máximo a exposição das células saudáveis à radiação.

Com este objetivo, e através da análise de gráficos do tipo dose-volume onde se aplicaram diversas restrições foi possível chegar a uma função objetivo que iria então ser otimizada através de métodos computacionais. Esta função objetivo provou-se eficaz no caso estudado, uma vez que, tal como pretendido, se alcançou o objetivo de aplicar maior dose às células tumorosas resguardando as saudáveis.

2. Introdução

A radioterapia é uma forma de tratamento do cancro que é usada em junção com outros tratamentos, como, por exemplo, cirurgia ou a quimioterapia. A radioterapia consiste em fazer incidir no local onde estão presentes células cancerígenas radiação que procura ionizar as moléculas de ADN destas, efetivamente matando-as, ao mesmo tempo que se procura danificar ao mínimo os tecidos saudáveis que rodeiam as células cancerígenas. ¹Este dano normalmente é reversível, porque as células saudáveis recuperam-se, voltando o tecido ao normal.

Os pacientes são tratados entre 5 e 8 semanas diariamente, usando feixes de radiação em diferentes direções e diferentes formas. A radioterapia é executada num emissor de radiação normalmente de forma externa sendo aplicada por uma máquina que roda em torno do paciente 360° e que liberta constantemente radiação personalizada conforme o local, tamanho e estado do cancro. Existem outros métodos de radioterapia como radioterapia interna onde uma fonte de radiação é colocada dentro do corpo podendo ser sólida ou líquida. A radioterapia é mais eficaz para estados iniciais de cancro e em áreas distantes de órgãos.

Sendo que entre 50% e 60% dos pacientes com cancro serão tratados com algum tipo de radioterapia, é do maior interesse discutir como é possível otimizar a radioterapia de forma a que o tratamento seja eficiente e eficaz na prevenção de dano a tecidos saudáveis.

Com vista a otimizar este tratamento existem vários métodos possíveis, entre eles existem, por exemplo, a otimização da dosagem administrada a cada ponto do tecido, classificada como o total de radiação emitida para um determinado volume num determinado tempo e cuja unidade é o gray

¹ Justine Alford, "An introduction to radiotherapy: what is it, how does it work, and what's it for?" Cancer Research UK (Science blog), July 12, 2017, <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2017/07/12/an-introduction-to-radiotherapy-what-is-it-how-does-it-work-and-whats-it-for/>

(Gy), e do ângulo de libertação da radiação por parte da máquina que geralmente é escolhido pelo profissional de saúde a administrar o tratamento.

No caso da otimização com base na dosagem administrada a cada ponto do tecido, ou otimização de intensidade modulada, tem-se que a função que se pretende otimizar, ou função objetivo, é a do quadrado da diferença entre a dose prescrita a cada ponto e a dose emitida.² Nesse método é feito um scan da zona a ser exposta à radiação, sendo a cada ponto scaneado atribuído um ponto numa matriz tridimensional, a que se dá o nome de voxel, sendo então calculada a dosagem a atribuir a cada voxel através da otimização da função objetivo.

Contudo este método de otimização apresenta a desvantagem de a existência de pontos tumorosos a receber uma dosagem abaixo da mínima necessária não ser grandemente penalizada pelo algoritmo, o que pode diminuir bastante a eficácia do tratamento.

Também é de notar que existem limites superiores da dosagem que é possível administrar a diferentes órgãos saudáveis sem causar danos graves, sendo de 44 Gy para a medula espinal e para o coração, 20 Gy para os pulmões e 60 para o resto dos órgãos.³

3. Otimização a partir da EUD

Para contrariar a desvantagem do método de intensidade modulada foi introduzido em 1997, por Niemierko, o conceito de dosagem uniforme equivalente, ou EUD, no tratamento de tumores que se caracteriza pela ideia de que existirá uma dosagem tal, que ao ser administrada uniformemente pelo tecido do tumor, teria a mesma eficiência em termos de células mortas que radiação de intensidade modulada, o que em teoria iria combater o problema de com o método de dosagem modulada haver a possibilidade de existir pontos tumorosos a receber uma dosagem insuficiente.⁴

Para avaliação da eficiência de métodos de controlo de dosagem é normal a avaliação dos mesmos através de um histograma de dose-volume (DVH) ao qual são impostas restrições,

² David Shepard, "IMRT Optimization Algorithms", (lecture, Swedish Cancer Institute, Seattle, WA)

³William D. Powlis, Martin D. Altshuler, Yair Censor and E. Loren Buhle Jr., "Semi-automated radiotherapy treatment planning with a mathematical model to satisfy treatment goals", International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics, Vol. 16, pp. 271-276, url: [https://www.redjournal.org/article/0360-3016\(89\)90042-4/pdf](https://www.redjournal.org/article/0360-3016(89)90042-4/pdf)

⁴ Andrej Niemierko, "Reporting, and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose." Medical Physics, 1997, pp. 103– 110, doi: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.598063>

contudo um mesmo tratamento de dosagem controlada pode ter múltiplos DVH, sendo que existirá apenas um que representa a melhor otimização para o caso em causa.

Sabendo-se, então, que a mesma dosagem total administrada pode ser representada por múltiplos DVH, pode-se usar uma EUD para sumaria os múltiplos DVH existentes, da mesma forma que um DVH sumaria a administração da dosagem a pontos tridimensionais, permitindo um processo de otimização mais rápido, já que se procura otimizar o tratamento através da EUD e não através de múltiplos DVH diferentes.

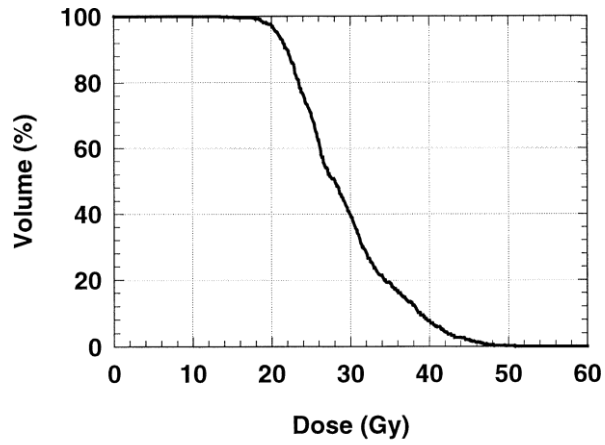
Quanto à definição matemática de EUD, Niemierko caracteriza-a, tanto para tumores como para tecidos saudáveis, como:

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \cdot \sum_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (1)$$

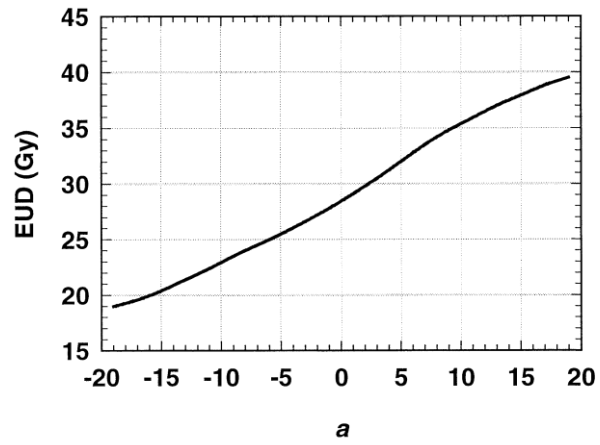
Onde, N é o número de voxels, D_i é a dosagem administrada ao voxel na posição i e a é um parâmetro específico do tecido onde se está a fazer incidir a radiação, e o fator $\frac{1}{a}$ surge na potência devido à resposta comum do tecido a um estímulo.⁵

Por análise da figura seguinte observa-se que existe uma variação da EUD consoante o valor de a . Na figura, valores negativos de a , correspondem à forma como os tecidos de tumores respondem à radiação, que levam a EUD a aproximar-se de um mínimo, enquanto que a EUD se aproxima de um máximo com valores de a positivos, tipicamente associados a estruturas saudáveis. Quando essas estruturas são de volume menor, como o reto, a tende a assumir um valor positivo grande, enquanto que para estruturas de maiores volumes, a tende a apresentar valores positivos mais baixos.

⁵ Yaneer Bar-Yam and Irving R. Epstein, "Response of complex networks to stimuli", Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, March 30, 2004 101 (13) 4341-4345, <http://www.pnas.org/content/101/13/4341>



(a)



(b)

Figura 1. DVH usado no cálculo da EUD (a) e a variação da EUD obtida em função do parâmetro a (b)

Ao considerar-se que o órgão em causa se encontra no regime de irradiação parcial apenas a um volume V a receber uma dosagem $D(V)$, a expressão (1) fica reduzida a:

$$EUD = V^{\frac{1}{a}} \cdot D(V) \quad (2)$$

A maior vantagem no uso da EUD como critério de otimização está ilustrada na figura seguinte, onde se mostra a resposta da EUD à heterogeneidade de distribuição de dosagem num tecido. Um órgão foi dividido em duas partes, V1 e V2, sendo que a V1 foi administrada uma dosagem de 65 Gy, enquanto que a V2 a dosagem foi feita variar.⁶

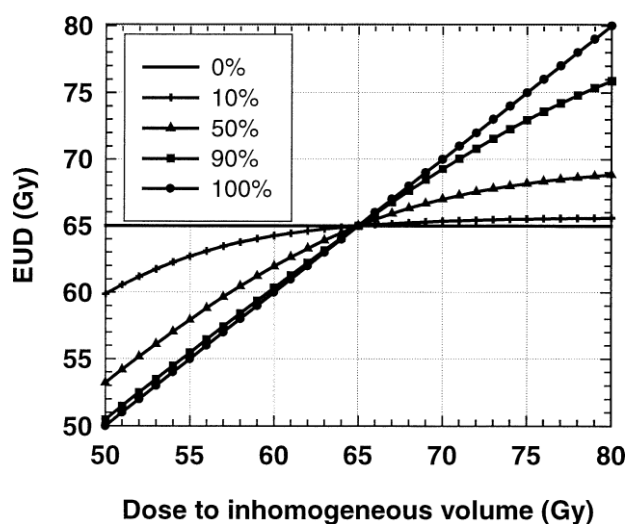


Figura 2. Variação da EUD consoante a administração de diferentes dosagens a diferentes percentagens do volume a ser tratado, onde o parâmetro α foi escolhido como sendo -10

Como se pode observar, quando a 10% de V2 foram administradas dosagens superiores às de V1 (na figura é possível observar até aos 80 Gy) a EUD estabilizou perto dos 65 Gy, ou seja, a existência de “hotspots”, ou pontos em que a dosagem ultrapassa a dosagem administrada ao tecido em volta não tem uma grande influência na EUD, pelo que se pode inferir que uma sobredosagem de um ponto do tumor, ainda que não seja penalizada, também não é recompensada.

No entanto, observa-se que a resposta da EUD é muito mais significativa quando uma área do órgão recebe uma dosagem reduzida, já que se pode verificar uma queda considerável da EUD quando apenas 10% de V2 recebia doses abaixo dos 65 Gy, reduzindo a qualidade do plano de tratamento significativamente.

⁶ Qiwen Wu, Radhe Mohan, Andrzej Niemierko and Rupert Shmidt-Ullrich, “Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalente uniform dose”, International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics, Vol. 52, pp. 224-235, [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02585-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02585-8)

Outras vantagens da utilização da EUD como critério são, por exemplo, como referido anteriormente, o facto de que se aproxima mais de um critério baseado na resposta biológica do tecido quando comparada a outros critérios do método de dosagem modulada, a sua aplicação tanto em tecidos saudáveis como tumorosos e o facto de ainda que dependa apenas de um parâmetro ajustável, sendo facilmente diferenciável, engloba um grande número de soluções possíveis (diferentes DVH).

Usando a EUD como critério de otimização, utiliza-se então a função objetivo:

$$F = \prod_i f_i \quad (3)$$

Onde para tecidos de tumor (T) se tem a expressão:

$$f_T = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD_0}{EUD}\right)^n} \quad (4)$$

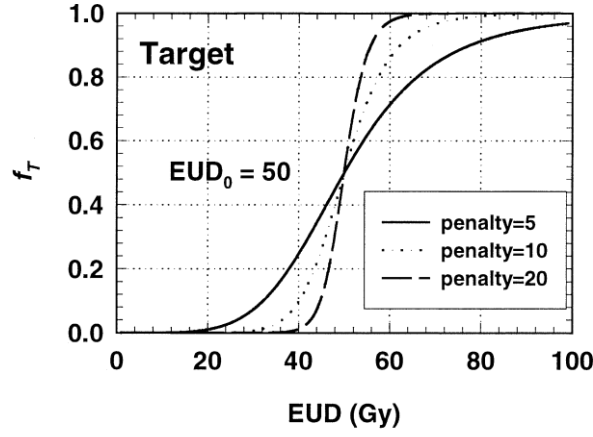
E para tecidos saudáveis ou órgãos em risco (OAR) se tem:

$$f_{OAR} = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD}{EUD_0}\right)^n} \quad (5)$$

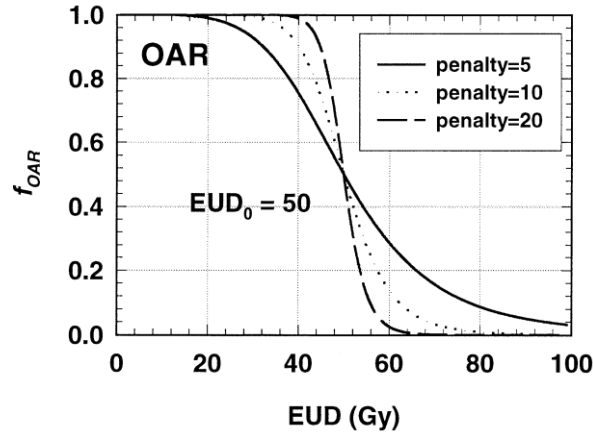
Para as quais EUD_0 é o parâmetro de dose desejado para um determinado volume alvo, o que para estruturas normais será a dose máxima tolerável. O parâmetro n é semelhante à penalidade aplicada ao termo e que regula a sua importância no resultado final.

As fórmulas usadas para os valores de f_T e f_{OAR} , apresentam a forma de uma função logística, de modo a descreverem a fórmula sigmoideal (em forma de S) que se pretende que estas apresentem. Outras funções poderiam ser usadas, como a função erro, contudo a função logística é a função com este tipo de forma que apresenta uma diferenciação mais simples.

Na figura seguinte mostra-se a variação dos valores f no caso de tumores e tecidos saudáveis em função de EUD e da penalidade aplicada a cada valor, devido ao desvio em relação ao valor de EUD_0 usado, neste caso de 50 Gy.



(a)



(b)

Figura 3. Representação gráfica da variação dos parâmetros f_T (a) e f_{OAR} (b) com diferentes valores da EUD e diferentes valores de penalidade aplicados

Como se pode observar, os valores de f_T aproximam-se de 0 para valores de EUD abaixo do limite desejado, e aproximam-se de 1 quando esses valores estão acima do limite, acontecendo exatamente a situação inversa no caso dos valores de f_{OAR} , o que garante que a tecidos normais não é aplicada radiação acima do limite de tolerância do tecido.

Obtida então a função objetivo, procura-se então otimizá-la, o que, neste caso, corresponde a procurar maximizar a função objetivo. Escrevendo que:

$$F' = \ln(F) \tag{6}$$

$$F' = \sum_i \ln(f_i)$$

A introdução da função F' pode causar alguma confusão, contudo ao verificar-se que:

$$\begin{aligned}\frac{\partial F'}{\partial w_j} &= \frac{1}{F} \cdot \frac{\partial F}{\partial w_j} \\ \frac{\partial F}{\partial w_j} &= F \cdot \frac{\partial F'}{\partial w_j}\end{aligned}\tag{7}$$

Onde w_j , corresponde à intensidade do raio emitido j , conclui-se que otimizar F' corresponde a otimizar F .

Aplicando a regra da cadeia, tem-se que:

$$\frac{\partial F'}{\partial w_j} = \sum_i \frac{\partial F'}{\partial EUD} \cdot \frac{\partial EUD}{\partial D_i} \cdot \frac{\partial D_i}{\partial w_j}\tag{8}$$

Onde D_i , é a dosagem total administrada ao ponto i , sendo calculada através de:

$$D_i = K_{ij} \cdot w_j\tag{9}$$

Com K_{ij} a representar a contribuição que o raio j teve na radiação que o ponto i recebeu.

Substituindo EUD através da expressão (1), obtém-se:

$$\begin{aligned}\frac{\partial EUD}{\partial D_i} &= \frac{\partial \left(\frac{1}{N} \cdot \sum_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}}}{\partial D_i} \\ \frac{\partial EUD}{\partial D_i} &= \left(\frac{1}{N} \right)^{\frac{1}{a}} \cdot D_i^{a-1} \cdot \left(\sum_i D_i^a \right)^{\left(\frac{1}{a} \right) - 1} \\ \frac{\partial EUD}{\partial D_i} &= EUD \cdot \frac{D_i^{a-1}}{\sum_i D_i^a}\end{aligned}\tag{10}$$

Para tecidos tumorosos tem-se que

$$\frac{\partial F'}{\partial EUD} = \frac{n \cdot f_T}{EUD} \cdot \left(\frac{EUD_0}{EUD} \right)^n\tag{11}$$

E para tecidos saudáveis:

$$\frac{\partial F'}{\partial EUD} = \frac{n \cdot f_{OAR}}{EUD} \cdot \left(\frac{EUD}{EUD_0} \right)^n\tag{12}$$

Tem-se então que para tecidos tumorosos

$$\frac{\partial F'}{\partial w_j} = \frac{n \cdot f_T}{EUD} \cdot \left(\frac{EUD_0}{EUD} \right)^n \cdot EUD \cdot \frac{D_i^{a-1}}{\sum_i D_i^a} \cdot K_{ij} \quad (13)$$

E para tecidos saudáveis

$$\frac{\partial F'}{\partial w_j} = \frac{n \cdot f_T}{EUD} \cdot \left(\frac{EUD}{EUD_0} \right)^n \cdot EUD \cdot \frac{D_i^{a-1}}{\sum_i D_i^a} \cdot K_{ij} \quad (14)$$

4. Resultados:

O método de otimização obtido na parte anterior foi utilizado para a otimização do tratamento de um cancro na próstata. O seu desempenho foi comparado com o método normal de dosagem modulada, sendo que o que se procura otimizar neste caso é a diminuição exposição da bexiga e do reto à radiação e a maior exposição da próstata à radiação necessária.

Os resultados obtidos estão ilustrados nas figuras seguintes, onde se mostra na figura 4 a distribuição de radiação designada a cada área do corpo e na figura 5 o DVH dos dois métodos testados. Na figura 4 mostra-se uma 3ª figura onde foram aplicadas condições adicionais para minimizar a presença de hotspots, já que em grande parte dos casos a existência dos mesmos não é benéfica.

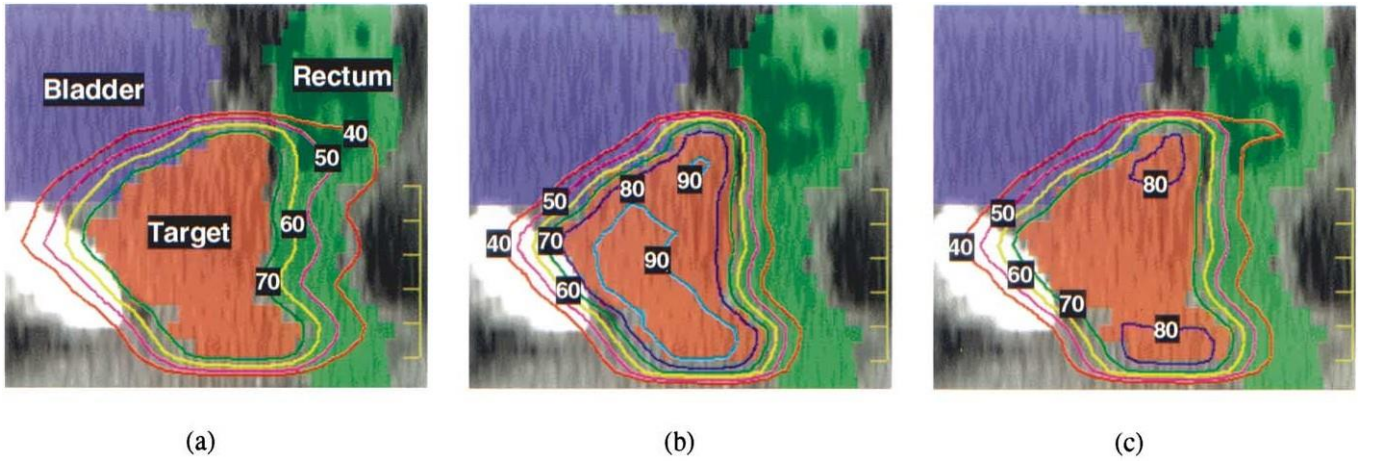


Figura 4. Plano de distribuição de dosagem calculado a partir do método de dosagem modulada (a), do método que utiliza a EUD como critério (b), e do mesmo método, mas com restrições que evitam hotspots (c).

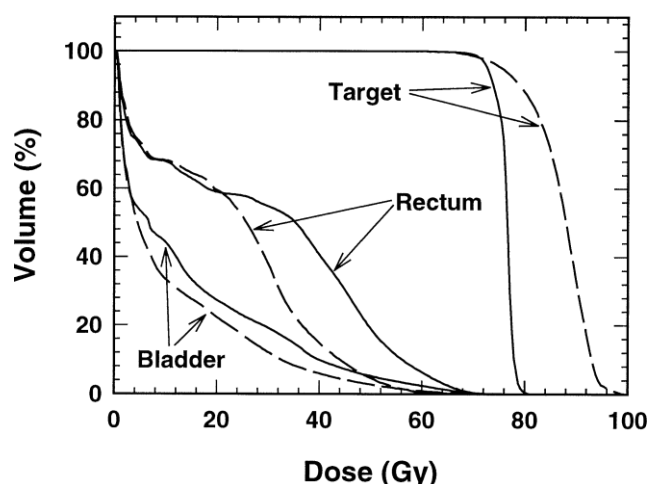


Figura 5. DVH do caso em estudo, onde são comparadas as dosagens administradas quando o planeamento foi feito com o critério dose-volume a linha contínua e com o critério da EUD a tracejado

Como é possível verificar, o método EUD permitiu, não só uma exposição a uma dosagem maior da área afetada por um tumor como permitiu uma exposição menor dos restantes órgãos à radiação, ilustrando uma otimização clara deste tipo de tratamento em relação ao método normal de otimização da dosagem administrada.

5. Conclusões

Como referido na introdução, sabendo que entre 50% e 60% dos pacientes com cancro serão tratados com algum tipo de radioterapia e que a exposição de tecidos a radiação, ainda que eficaz no tratamento de tumores, é prejudicial ao equilíbrio biológico da pessoa, uma vez que tecidos e estruturas saudáveis estão efetivamente a ser destruídos.

A otimização da administração deste tipo de tratamentos é um problema estudado nas últimas décadas e para o qual forma apresentadas diversas respostas, entre as quais a apresentada neste trabalho.

Como demonstrado, o uso da EUD como critério de otimização é uma resposta viável ao problema da otimização da radioterapia, uma vez que, se centra na otimização do causador principal dos danos a tecidos saudáveis, a dosagem de radiação administrada a estes, sendo que ao mesmo tempo se aproxima bastante de um critério biológico, uma vez que tem em conta que um tratamento eficaz de um tumor envolve a exposição do volume total do tumor à dosagem necessária para o tratamento.

Como prova da boa aplicação do critério da EUD à otimização, foi feita a análise da otimização feita para o tratamento de um tumor na próstata feito por um método “normal” de otimização de dose-volume comparando-a à obtida através do critério da EUD. Através desta comparação foi

possível verificar que a utilização do critério da EUD permite uma melhor otimização dos parâmetros pretendidos: a administração de uma dosagem menor para tecidos saudáveis, e de uma dosagem maior para o tecido tumoral.

6. Referências

Alford, Justine, “An introduction to radiotherapy: what is it, how does it work, and what’s it for?” Cancer Research UK

Shepard, David, “IMRT Optimization Algorithms”, Lecture, presented at Swedish Cancer Institute, Seattle, WA

Powlis, William D., Altshuler, Martin D., Censor, Yair and Buhle Jr., E. Loren, “Semi-automated radiotherapy treatment planning with a mathematical model to satisfy treatment goals”, International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics, Vol. 16, pp. 271-276, url: [https://www.redjournal.org/article/0360-3016\(89\)90042-4/pdf](https://www.redjournal.org/article/0360-3016(89)90042-4/pdf)

Niemierko, Andrzej, “Reporting, and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose.” Medical Physics, 1997, pp. 103– 110, doi: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.598063>

Bar-Yam, Yaneer and Epstein, Irving R. “Response of complex networks to stimuli”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, March 30, 2004 101 (13) 4341-4345, <http://www.pnas.org/content/101/13/4341>

Wu, Qiuwen, Mohan, Radhe, Niemierko, Andrzej and Schmidt-Ullrich, Rupert “Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose”, International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics, Vol. 52, pp. 224-235, doi: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02585-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02585-8)