



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO PARCIAL - INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Planejamento da IMRT com MLC: uma abordagem linear utilizando o método de pontos interiores.

Aluno: Vinicius Jameli Cabrera

Orientador: Prof. Dr. Aurelio Ribeiro Leite de Oliveira

Resumo

É apresentado um modelo de programação linear incorporando constantes elásticas para o planejamento da radioterapia de feixe externo com intensidade modulada por MLC, cuja solução proposta pelo método de pontos interiores seguidor de caminhos obteve bons resultados nos testes apresentados na mesma referência. Neste trabalho, analisaremos a possibilidade de implementação e, se possível, implementar este modelo utilizando as bases de dados públicas. Estas com o objetivo de compilar problemas padrão para o estudo e comparação da entrega de dose de diferentes sistemas IMRT.

Palavras-chave: Programação Linear, Radioterapia, IMRT, MLC, Pontos Interiores

30 de junho de 2021

1 Resumo das atividades

1.1 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 típico, abordamos a técnica de *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT).

Em luz do que foi dito, o diagrama da figura 1 nos ajuda a ganhar perspectiva do assunto com alguns exemplos. Para mais informações sobre *Braquiterapia* e *Radioterapia de fonte não selada*, recomendo a referência Guinot et al. [2017] para a primeira, e para a segunda, Volkert and Hoffman [1999] e Buscombe and Navalkisoor [2012]. Com relação à *Tomoterapia* e *Gamma Knife*, indico respectivamente as referências Mackie et al. [1999] e Lindquist [1995]. E por último, sobre a entrega de dose, qualifico o capítulo cinco do livro de Almeida [2012].

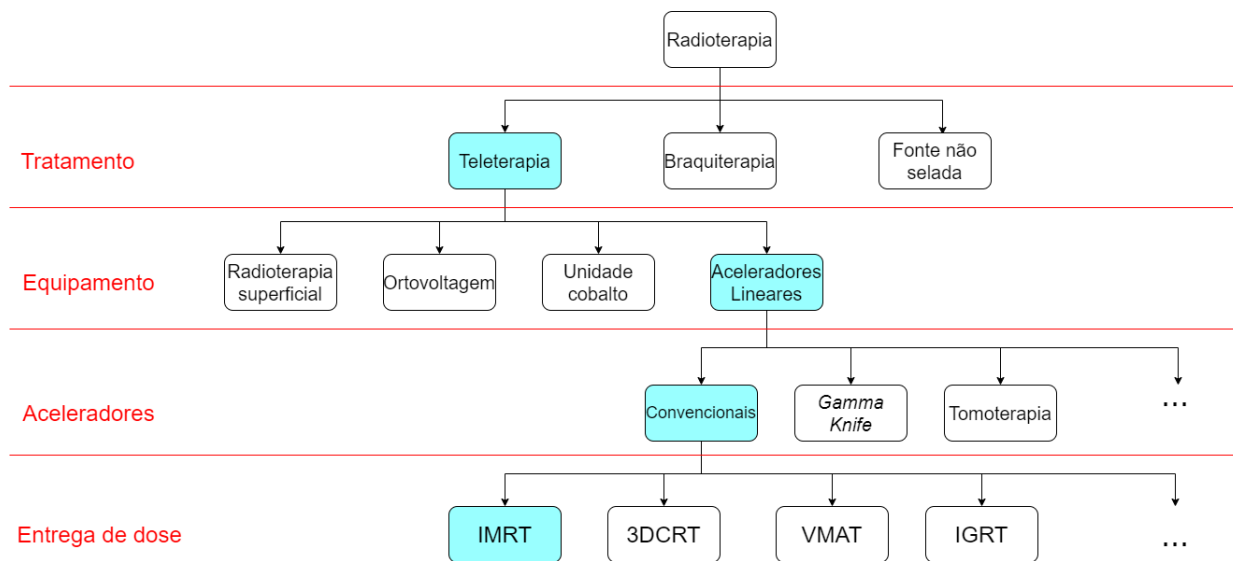


Figura 1

Agora, sem hesitar, vamos discorrer sobre o funcionamento de um acelerador linear típico entre todas as estações de tratamento, que está representado na figura esquemática 2¹.

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.

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.

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

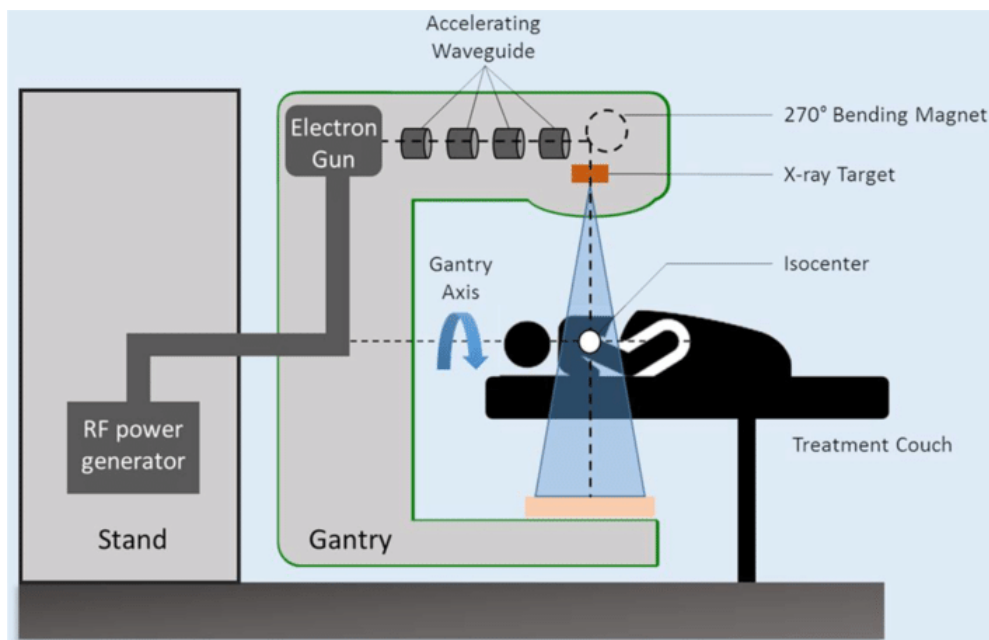


Figura 2: Componentes de um típico acelerador linear.

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 3.²



(a) Exemplos de blocos compensadores feitos de latão.



(b) Exemplo de colimador multilâminas.

Figura 3

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 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. Novamente, segue na figura 4 um diagrama das possíveis abordagens com relação a este tipo de planejamento.

Trataremos de um modelo por descritores físicos, utilizando otimização por beamlet num problema de pontos interiores. É comumente utilizado processos estocásticos juntamente com determinísticos,

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

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, neste trabalho, é efetuado apenas o processo determinístico. Referências para os outros elementos do diagrama são os capítulos 1 e 5 do livro de Almeida [2012] e os capítulos 1.4 e 1.8 do livro Bortfeld [2012].

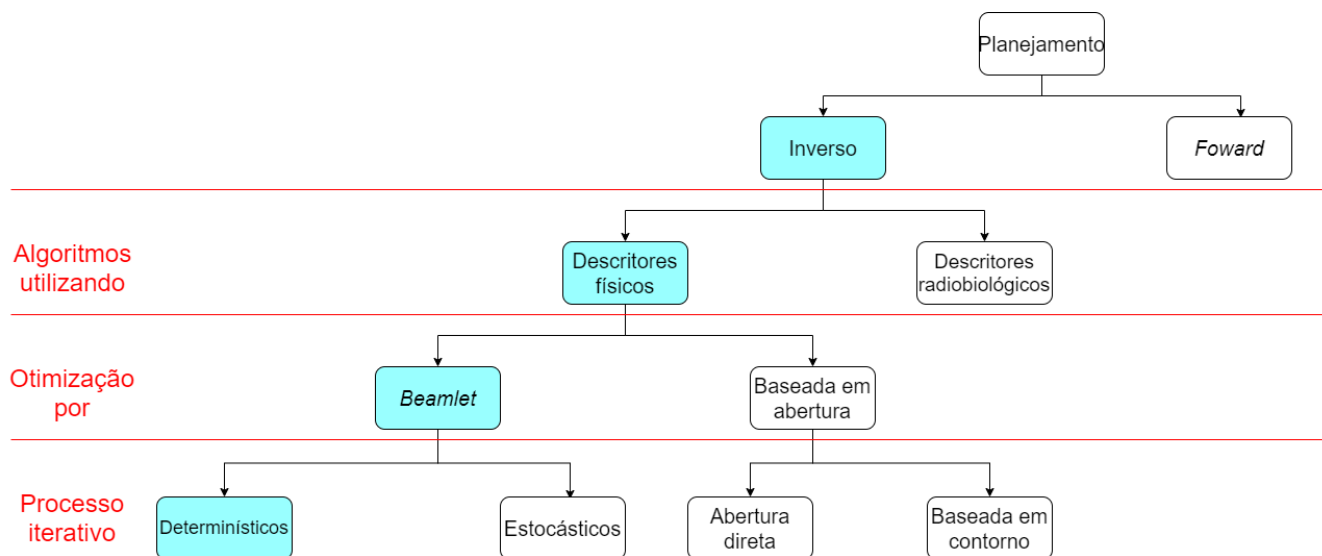


Figura 4

1.2 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 5.³

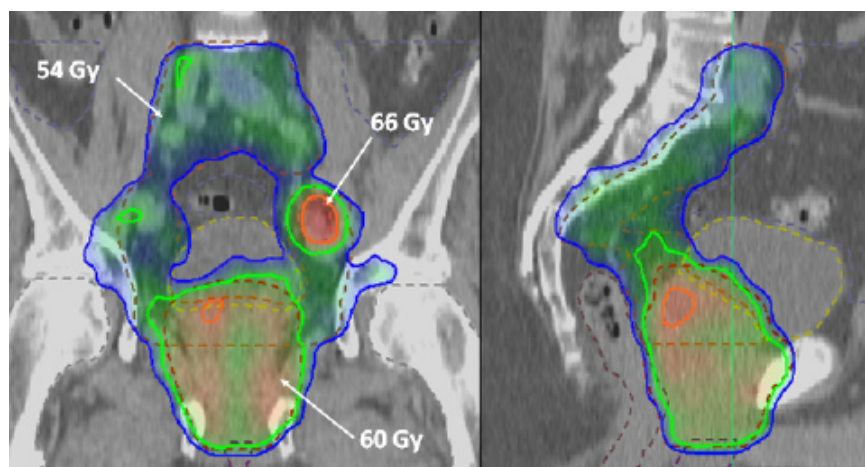


Figura 5: IMRT para irradiação de próstata com dose de 60 Gy e, concomitantemente, toda a pelve com 54 Gy e linfonodo comprometido com 66 Gy. À esquerda, vista coronal e, à direita, corte sagital.

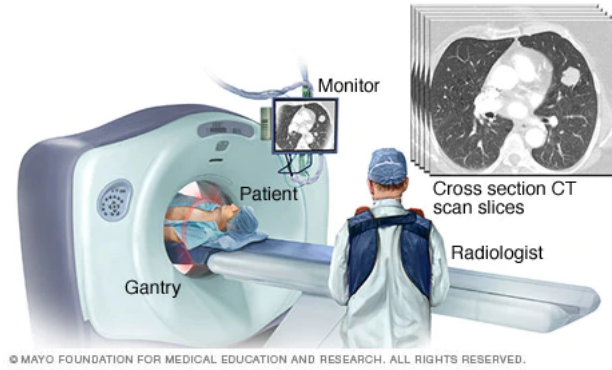
A tomografia nada mais é do que uma coleção de radiografias, transversais do paciente, representadas na Figura 6a.⁴ Para que então possamos utilizar estes dados, é feita uma reconstrução

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

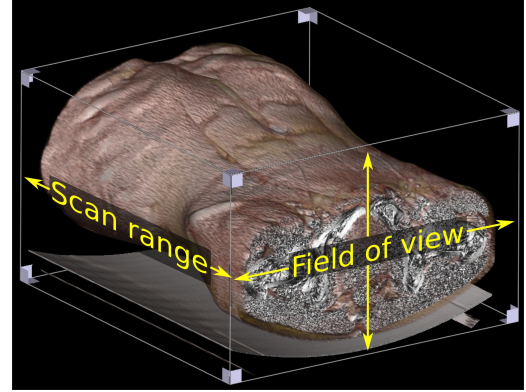
⁴ Imagem retirada do site <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ct-scan/multimedia/ct-scan-slices/img-20008348>

tridimensional desta coleção de imagens, enfim criando um volume 3D com o volume alvo, exemplificada na Figura 6b ⁵.

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 6

1.3 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

⁵ Imagem retirada do artigo Haggstrom [2014]

ao tecido 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 $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$, $A_T \in \mathbb{R}^{m_T \times n}$, $A_C \in \mathbb{R}^{m_C \times n}$ e $A_G \in \mathbb{R}^{m_G \times n}$.

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:

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

onde,

x : dose do sub-raio, ($x \in \mathbb{R}^n$);

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

c : $c \in \mathbb{R}^{m_C}$;

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

As restrições $l_t - L t \leq A_T x$, $A_C x \leq u_c + U_C c$, 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.

1.4 Cronograma

De forma a descrever o acompanhamento das atividades desenvolvidas no período de bolsa e o atendimento ao cronograma de trabalho proposto no planejamento do projeto enviado anteriormente, abaixo está um resumo do progresso feito até então, incluindo o cronograma

Bimestre	1	2	3
1 ^o	X		
2 ^o	X	X	
3 ^o		X	X
4 ^o		X	X
5 ^o			X
6 ^o			X

Tabela 1: Cronograma

Onde:

1. Política atual no Boldrini. O aluno deverá obter dados; tanto sobre o equipamento utilizado no Centro Infantil Boldrini; quanto a política de tratamento atualmente adotadas.
2. Estudo de caso. O aluno deve utilizar os dados coletados para construir um modelo de tratamento alternativo ao de pontos interiores, que será adaptado às condições de tratamento do Centro Infantil Boldrini.
3. Implementação e resolução do modelo proposto, além da discussão dos resultados com a equipe da radiologia envolvida no tratamento.

Como pôde ser visto ao decorrer do texto, optamos por manter o modelo de pontos interiores, e também por não utilizar os dados do Centro Infantil Boldrini. O motivo se dá pelo que já foi explicitado: os dados do hospital seriam slices de uma tomografia computadorizada. Logo, a partir deles, só foi possível fazer a reconstrução tridimensional, pois criar a matriz de decomposição de dose está fora do escopo do projeto. Por isso, utilizaremos as matrizes de decomposição de dose das bases de dados citadas anteriormente.

1.5 Próximos passos

1. Testar a compatibilidade das bases de dados com o modelo matemático mencionado.
2. Efetuar a implementação definitiva dos dados.
3. Analisar os resultados.
4. Redigir o relatório final.
5. Formalizar a parceria com o Hospital Boldrini.

2 Produção científica

Após a finalização do projeto, pretende-se publicá-lo em edições futuras do CNMAC - Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, e do SBPO - Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional.

3 Outras informações

- Site oficial do Centro Infantil Boldrini: <https://www.boldrini.org.br/>
- Sites que incluem os relatórios das bases de dados TROTS e CORT, respectivamente:
<https://sebastiaanbreedveld.nl/trots/>,
<https://gray.mgh.harvard.edu/research/optimization/227-cort>

- As implementações que serão feitas serão disponibilizadas em: https://github.com/Vjameli/Radiotherapy_Planning

Vale ressaltar: existem implementações que não são autoria de Vinicius Jameli, pois podem ainda não ter sofrido as devidas modificações dependendo de quando forem visualizados. Dentre estas, rotinas implementadas em Holder [2003], Barboza and Oliveira [2002] e de Guilherme Giacomini.

- Mesmo que não estejamos utilizando os dados do Centro Infantil Boldrini, ainda pretendemos oficializar o apoio do hospital, pois, uma vez que seja feito, temos maior liberdade de acesso tanto aos aceleradores lineares para projetos futuros, quanto com seus funcionários, além de nos possibilitar dar os devidos créditos ao Guilherme Giacomini pela tremenda colaboração.

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.
- C. B. Barboza and A. R. L. Oliveira. Planejamento do tratamento por radioterapia através de métodos de pontos interiores. *Anais do XXXIV Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional SBPO – RJ, em CD-ROM, Arq. 087*, pages 1–12, 2002.
- Thomas Bortfeld. *Image Guided IMRT: concepts and clinical applications*. Springer, New York, NY, USA, 2012.
- Sebastiaan Breedveld and Ben Heijmen. Data for trots—the radiotherapy optimisation test set. *Data in brief*, 12:143–149, 2017.
- John Buscombe and Shaunak Navalkissoor. Molecular radiotherapy. *Clinical medicine*, 12(4):381, 2012.
- 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.
- Jose Luis Guinot, Jose Perez-Calatayud, and Erik Van Limbergen. The gec-estro handbook of brachytherapy. *Skin cancer*,, 2017.
- 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 Schwitter, 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.
- Christer Lindquist. Gamma knife radiosurgery. In *Seminars in radiation oncology*, volume 5, pages 197–202. Elsevier, 1995.
- T Rockwell Mackie, John Balog, Ken Ruchala, Dave Shepard, Stacy Aldridge, Ed Fitchard, Paul Reckwerdt, Gustavo Olivera, Todd McNutt, and Minesh Mehta. Tomotherapy. In *Seminars in Radiation Oncology*, volume 9, pages 108–117. Elsevier, 1999.
- Wynn A Volkert and Timothy J Hoffman. Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chemical reviews*, 99 (9):2269–2292, 1999.