



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

PLANEJAMENTO - CENTRO INFANTIL BOLDRINI

---

## Otimização do planejamento de radioterapia

---

Autor: Vinicius Jameli Cabrera

Cooautor: Guilherme Giacomini

Orientador: Prof. Dr. Aurelio Ribeiro Leite de Oliveira

### Abstract

A linear programming model is presented by incorporating elastic constants for external beam radiotherapy planning with intensity modulated by MLC, whose solution proposed by the method of interior points obtained good results in computational implementations made with a single tomographic image for each treatment planning. In this work, we will analyze the possibility of implementation and, if it's possible, implement this model using public databases whose structures are now three-dimensional reconstructions of computed tomography. These aim to compile standard problems for the study and comparison of dose delivery of different IMRT systems.

### 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 obteve bons resultados nas implementações computacionais feitas com uma única imagem tomográfica para cada planejamento de tratamento. Neste trabalho, analisaremos a possibilidade de implementação e, se possível, implementar este modelo utilizando as bases de dados públicas cujas estruturas agora são reconstruções tridimensionais da tomografia computadorizada. Estas com o objetivo de compilar problemas padrão para o estudo e comparação da entrega de dose de diferentes sistemas IMRT.

30 de junho de 2021

# 1 Introdução

Uma estimativa mundial mostrou que ocorreram no mundo aproximadamente 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos no ano de 2018 (Bray et al. [2018]). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), teremos aproximadamente 625 mil novos casos para cada ano do triênio 2020-2022.<sup>1</sup>

Tendo tanto o impacto da doença em vista, quanto o esforço global para a evolução dos métodos de diagnósticos e de tratamento e combate ao câncer em vista, é fundamental que pesquisas sejam feitas constantemente de forma a contribuir com tal avanço.

Com relação ao combate da doença, uma das técnicas mais influenciadas com o emprego de novas tecnologias foi a radioterapia. Esta, é um tipo de terapia que utiliza de radiação ionizante para controlar ou eliminar tumores, pois tal aplicação destrói o tecido por dano ao DNA da célula, levando à morte celular.

A radioterapia começa com a descoberta do Raio X no ano de 1895, o qual originou primeiro livro de radioterapia; impresso em 1903 por Freund [1904]. A medida que as décadas se passam, rapidamente os tratamentos se sofisticaram. Todavia, apesar de tal avanço, muitos pacientes com câncer que eram inicialmente considerados curáveis de fato vem à óbito ou podem sofrer efeitos colaterais indesejados providos da radiação. A principal causa disto é que o planejamento de radioterapia muitas vezes pode fornecer pouca radiação no PVT (*Planning Target Volume*) e muita radiação em tecidos e órgãos saudáveis. Logo, o que está na balança é a qualidade de vida do paciente, poupando tecido saudável e estruturas funcionais, contra a eliminação do câncer (Romeijn et al. [2006]).

Por conseguinte, ao final dos anos 90, começa a emergir um novo tipo de tratamento: IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*); capaz de 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.

E para que o tratamento utilizando IMRT seja o melhor possível, seu planejamento conta com recursos computacionais que dão apoio à decisões no tratamento, que incluem desde manipulação de imagens 3D, simulação dos efeitos do tratamento, reconstrução volumétrica da região do tumor, até um pacote de otimização. Este último, que geralmente é parte dos softwares licenciados pela empresa fabricante do acelerador linear em questão, a partir dos parâmetros dados pelo planejador, se encarrega de calcular quais seriam as melhores distribuições de dose, ângulos de tratamento, movimentação das lâminas do MLC, entre outros.

Assunto este que rapidamente se mostrou interdisciplinar: exigindo as habilidades combinadas de médicos, radiologistas, engenheiros, físicos e tecnólogos (Webb [2003]).

Hoje, o matemático aplicado é requisitado para escrever algoritmos que, baseados numa tomografia computadorizada dos volumes alvos do paciente e suas respectivas prescrições oncológicas de dose, decidam qual é a quantidade ótima possível de dose que pode ser entregue em cada diferente estrutura do paciente. O presente projeto se coloca à estudar um modelo matemático apresentado em Holder [2003], que busca otimizar a distribuição de dose num tratamento típico de IMRT.

## 2 Justificativa

Em luz do que foi dito, seja utilizando a técnica de IMRT ou outras disponíveis, o planejamento do tratamento por radioterapia sempre visa entregar uniformidade de dose de radiação no tumor necessária para o tratamento, e poupar o máximo possível outras estruturas, sejam estruturas críticas ou tecidos saudáveis. Por isso, a qualidade dos pacotes de otimização que decidem a quantidade ótima de incidência de dose em cada fase do tratamento são uma das principais de sua eficácia, que implicam diretamente na qualidade de vida do paciente.

---

<sup>1</sup> Dados do site <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>

Em adição, aprimoramento destes pacotes não só aumentam a eficiência de tratamentos que já estão sendo feitos, como também mostram novas oportunidades possíveis de tratamento anteriormente não consideradas.

### 3 Objetivos

É retratado o modelo matemático de Holder [2003] utilizado no planejamento de radioterapia com IMRT para calcular a quantidade ótima de dose em cada volume de tratamento do paciente. Para todos os modelos deste tipo, os dados utilizados para o cômputo da dose são tomografias computadorizadas (CT) do paciente. Atualmente, é feita uma reconstrução tridimensional unindo as tomografias do paciente de modo a obtermos mais detalhes dos órgãos em questão. Todavia, em Holder [2003]; publicado no ano de 2003; o autor utiliza uma única imagem para a validação de cada tratamento do modelo. O presente projeto se presta à validação do mesmo modelo; agora para tratamentos cujos dados são reconstruções tridimensionais das tomografias.

## 4 Hipóteses

### 4.1 Tratamentos por radiação

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 Navalkissoor [2012]. Com relação à *Tomoterapia* e *Gamma Knife*, indico respectivamente Mackie et al. [1999] e Lindquist [1995]. E por último, sobre a entrega de dose, qualifico o capítulo cinco do livro de Almeida [2012].

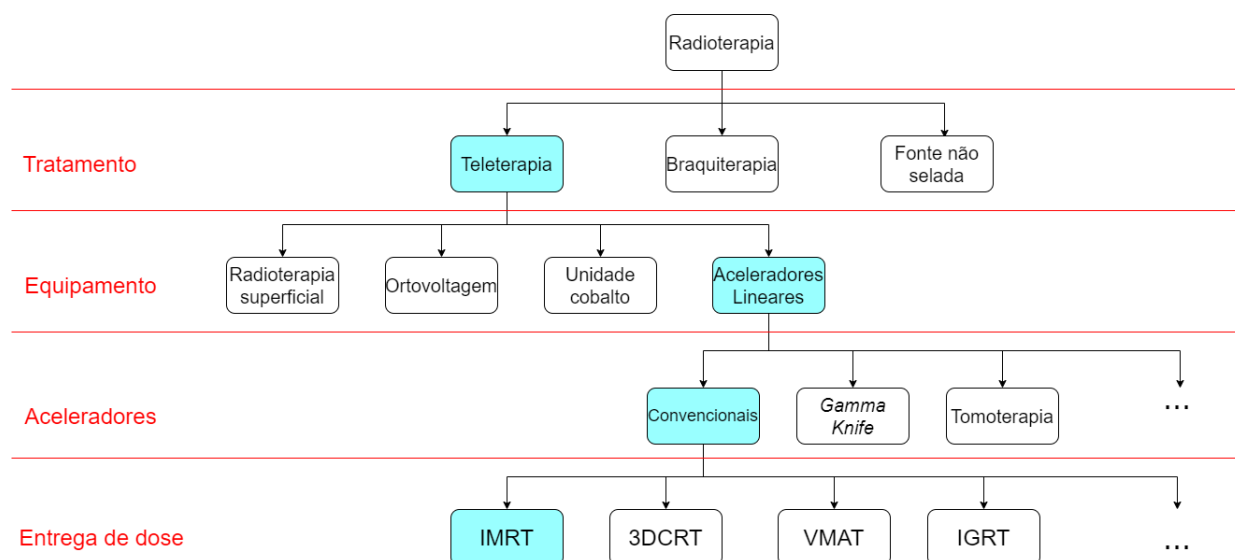


Figura 1

## 4.2 Acelerador linear

É de fundamental importância explicitar o funcionamento de um acelerador linear; típico equipamento entre todas as estações de tratamento, que está representado na figura esquemática 2<sup>2</sup>.

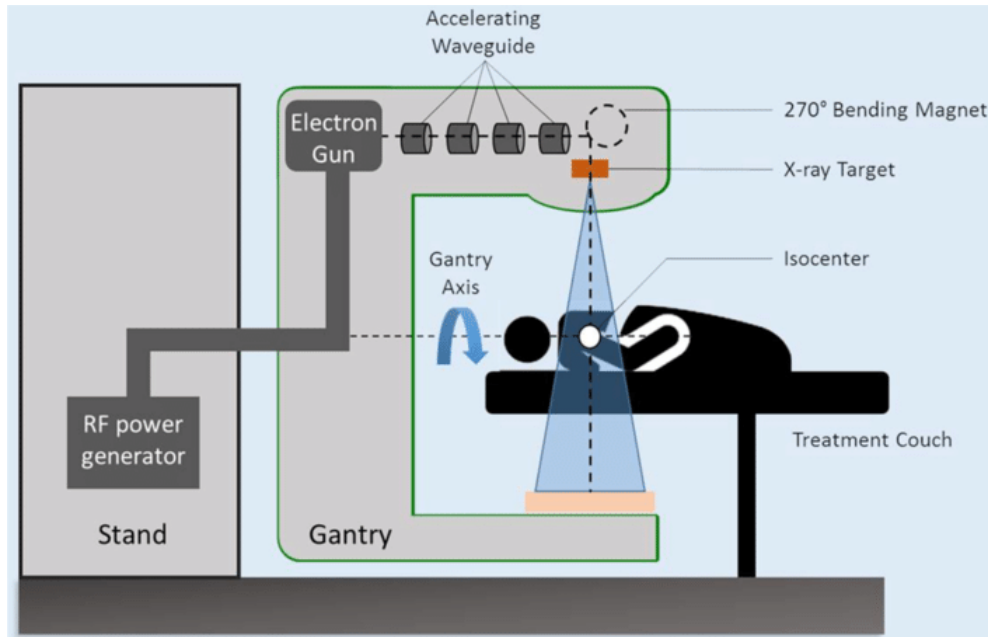


Figura 2: Componentes de um típico acelerador linear.

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.

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, é utilizado 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.<sup>3</sup>

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.

## 4.3 Volumes de tratamento

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 4.<sup>4</sup>

<sup>2</sup> Imagem retirada do artigo Jumeau et al. [2020]

<sup>3</sup> Imagens retiradas dos respectivos artigos: Javedan et al. [2008] e Baatar et al. [2018]

<sup>4</sup> Imagem retirada do livro de Almeida [2012], página 16



(a) Exemplos de blocos compensadores feitos de latão.



(b) Exemplo de colimador multi-lâminas.

Figura 3

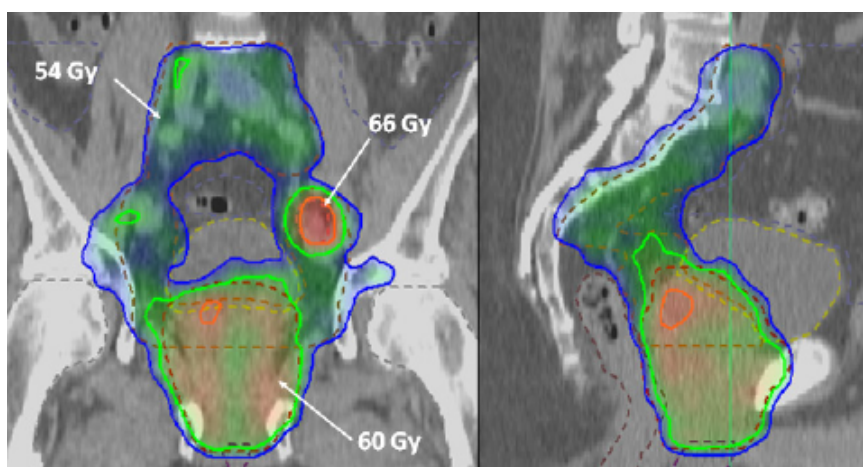


Figura 4: IMRT para irradiação de próstata com dose de 60 Gy e, concomitantemente, toda a pelve com 54 Gy e linfonodo comprometido com 66 Gy. À esquerda, vista coronal e, à direita, corte sagital.

Para tal delimitação dos volumes de tratamento, existem recomendações e padronizações de nomenclaturas que nos ajudam a identificá-las, como é mostrado na figura 5.<sup>5</sup> Desta, nos atentemos às que são feitas na fase do planejamento:

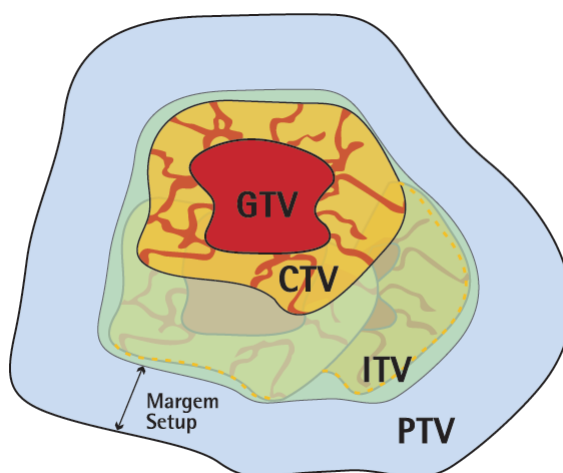


Figura 5: Representação da nomenclatura dos volumes de delimitação

<sup>5</sup> Imagem retirada do livro de Almeida [2012], página 30

- **PTV**, ou *Planning Target Volume*, se refere ao formato da distribuição de dose que deve garantir, com probabilidade clinicamente aceitável, que todo o CTV; *Clinical Target Volume* recebeu a dose prescrita, levando em conta incertezas geométricas tais como movimento de órgãos e posicionamento do paciente na mesa.
- **PRV**, ou *Planning Risk Volume*, analogamente ao anterior se refere ao formato da distribuição de dose que deve garantir, com probabilidade clinicamente aceitável, que todo o OAR; *Organs At Risk* receba menos que o limite de dose prescrita, levando em conta as mesmas incertezas.

## 4.4 Planejamento

Como já enunciado, concentramos nossos esforços na fase do planejamento do tratamento por IMRT; incluindo duas possíveis diferentes abordagens:

- **Forward.** Este é um processo manual de escolha dos formatos campos abertos com base na visão do feixe; *Beams's Eye View* (BEV); e seus pesos para cada ângulo de tratamento previamente escolhido. Então, dada uma primeira incidência, são acrescentados subcampos que irradiam parte do alvo, de forma a diminuir: pontos quentes (pontos com excesso de dose), complementar a dose em regiões descobertas ou proteger algum OAR que esteja naquela direção. Tais passos são representados na figura 6 <sup>6</sup>.

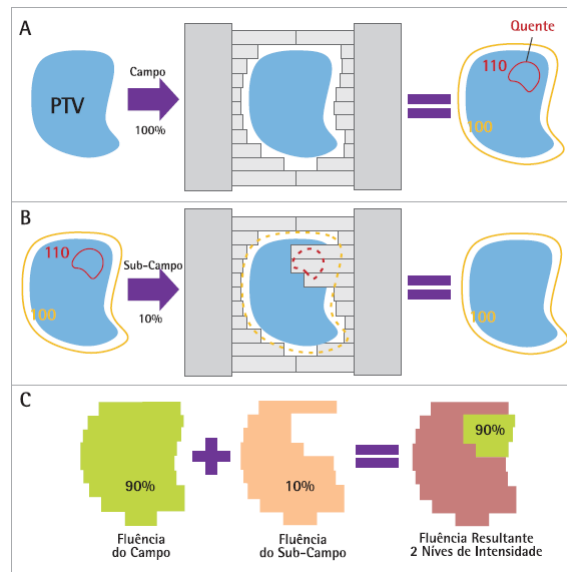


Figura 6: A) BEV de um campo num planejamento um com ponto quente no PTV. B) Inclusão de um subcampo para excluir o ponto quente. C) Formação das fluências de campo e subcampo.

- **Inverso.** Nos casos com PTV de formato irregular, concavidades ou vários OAR, é indispensável o uso do planejamento inverso. É mostrada uma figura incluindo um exemplo de um planejamento típico na figura 7 <sup>7</sup>. Inicialmente; canto superior direito; o operador define parâmetros e objetivos do planejamento utilizando dos pontos no DVH (Histograma de dose e volume). Em seguida, é otimizada a função objetivo por meio da modulação da fluência dos campos. Quando encontrada uma solução, começa a otimização do sequenciamento conforme do MLC e, por fim, o cálculo final da distribuição de dose resultante.

Em luz do que foi dito, neste trabalho tratamos de estudar o planejamento inverso. Mais especificamente, o processo de otimização da deposição de dose.

<sup>6</sup> Imagem retirada do livro de Almeida [2012], página 20

<sup>7</sup> Imagem retirada do livro de Almeida [2012], página 22



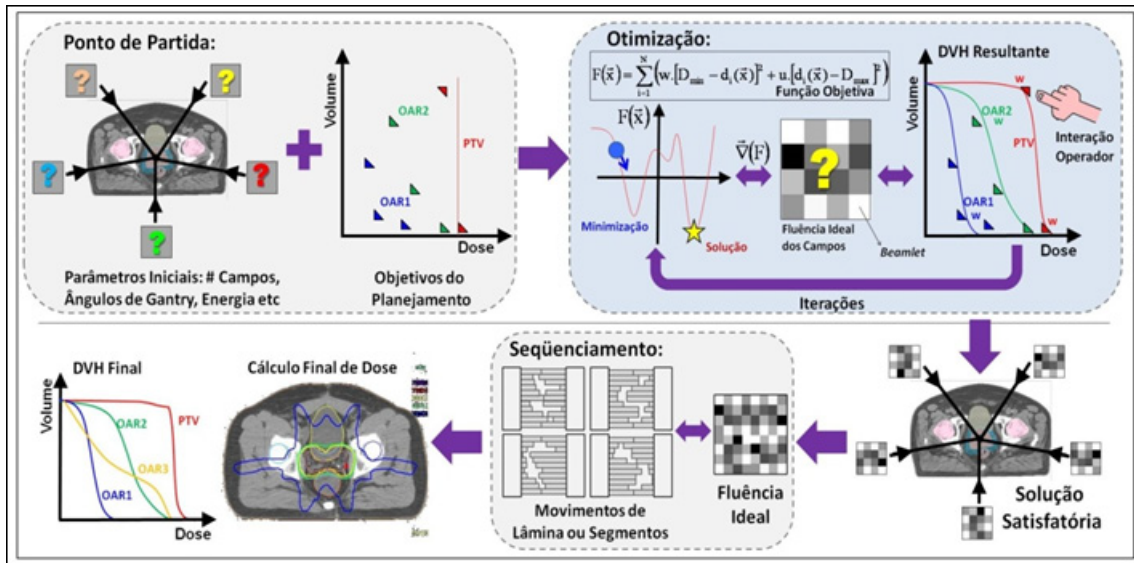


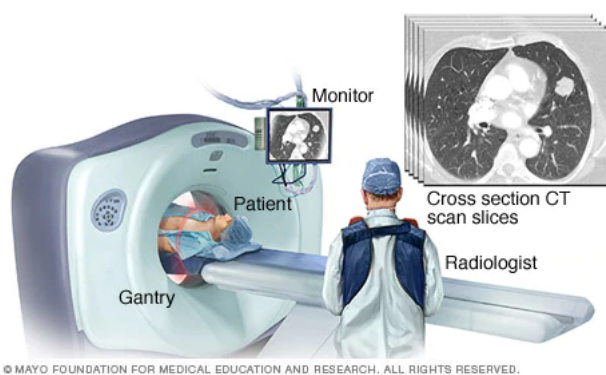
Figura 7

## 5 Materiais e métodos

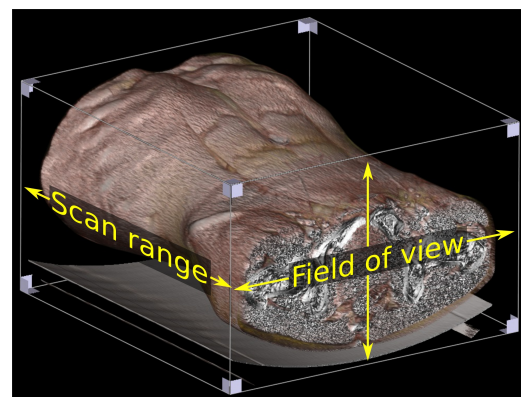
A tomografia nada mais é do que uma coleção de radiografias transversais do paciente, representadas na Figura 8a.<sup>8</sup> Para que então possamos utilizar estes dados, é feita uma reconstrução tridimensional desta coleção de imagens, enfim criando um volume 3D com o volume alvo, exemplificada na Figura 8b<sup>9</sup>.

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.

O modelo em Holder [2003] será avaliado utilizando das bases de dados citadas anteriormente. As implementações serão feitas em *MATLAB* e testadas nos computadores do IMECC. O projeto não terá nenhum custo monetário adicional.



(a) Figura ilustrativa de uma tomografia em execução



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

Figura 8

<sup>8</sup> Imagem retirada do site <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ct-scan/multimedia/ct-scan-slices/img-20008348>

<sup>9</sup> Imagem retirada do artigo Haggstrom [2014]

## 6 Cronograma

Bimestre	1	2	3
1 <sup>o</sup>	X		
2 <sup>o</sup>	X	X	
3 <sup>o</sup>		X	X
4 <sup>o</sup>		X	X
5 <sup>o</sup>			X
6 <sup>o</sup>			X

Tabela 1: Cronograma

Onde:

(explicar direito o avanço feito até agora e os prazos)

1. Política atual no Boldrini. O aluno deverá tomar conhecimento; tanto sobre o equipamento utilizado no Centro Infantil Boldrini; quanto a política de tratamento comumente adotadas.
2. Estudo de caso. O aluno deve utilizar dados públicos para validar um modelo 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.

O projeto foi iniciado no mês de setembro de 2020, e encerra no mesmo mês de 2021.

## 7 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](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 nos possibilita dar os devidos créditos ao funcionário Guilherme Giacomini.

## Referências

Davaatseren Baatar, Matthias Ehr Gott, 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.
- Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L Siegel, Lindsey A Torre, and Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6):394–424, 2018.
- 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.
- Leopold Freund. *Elements of general radio-therapy for practitioners*. Rebman Company, 1904.
- 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.
- H Edwin Romeijn, Ravindra K Ahuja, James F Dempsey, and Arvind Kumar. A new linear programming approach to radiation therapy treatment planning problems. *Operations Research*, 54(2):201–216, 2006.
- Wynn A Volkert and Timothy J Hoffman. Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chemical reviews*, 99(9):2269–2292, 1999.
- Steve Webb. The physical basis of imrt and inverse planning. *The British journal of radiology*, 76(910):678–689, 2003.