

Planejamento conformacional otimizado para radioterapia via programação linear: um estudo de caso

Helenice de Oliveira Florentino

Depto de Bioestatística, Instituto de Biociências, UNESP
18.618-000, Botucatu, SP
E-mail: helenice@ibb.unesp.br

Rodrigo Sartorelo Salemi Viana

PG Biometria, Instituto de Biociências, UNESP
18.618-000, Botucatu, SP
E-mail: rodrigo@ibb.unesp.br

Resumo: Um planejamento de tratamento de câncer por radioterapia é considerado ótimo quando todos os parâmetros que envolvem o tratamento foram investigados e apropriados para cada paciente, considerando o tipo e localização do tumor. Neste tipo de planejamento é possível aplicar uma dose suficientemente alta no órgão alvo ou tumor e ao mesmo tempo poupar significativamente regiões saudáveis ou órgãos críticos. Este trabalho propõe uma abordagem conformacional considerando imagens de tomografia computadorizada para compor o planejamento otimizado via programação linear e um método para se incorporar a composição e heterogeneidade entre os tecidos irradiados.

1. Introdução

Em unidades de tratamento mais modernas de radioterapia, o feixe de radiação pode ser conformado (colimado) de maneira a irradiar apenas o perímetro tumoral, evitando deposição excessiva de dose em tecidos saudáveis no paciente. Na Radioterapia Conformacional, os colimadores obedecem a um regime de controle automático dinâmico de abertura e fechamento, moldando o feixe de radiação que incide no paciente em função do seu posicionamento em relação às estruturas anatômicas de interesse. Desta forma, o modelo dinâmico de colimação é capaz de produzir feixes com uma fluência não-uniforme, o que permite a criação de planos de tratamento com distribuições de dose para regiões de difícil acesso ou de baixa tolerância à radiação devido a uma alta radiosensibilidade como medula espinhal e cérebro [4]. A Figura 1 mostra um exemplo do modelo dinâmico de colimação empregado na radioterapia conformacional.



Figura 1: Sistema de colimação multilâminas utilizado na radioterapia conformacional. [15]

O principal problema encontrado na construção de um planejamento em radioterapia está relacionado com o caráter conflitante do objetivo do tratamento: aplicar uma dose alta de radiação no tumor e ao mesmo tempo aplicar uma baixa dose nos órgãos de risco e tecidos adjacentes. Com base nestes problemas, muitos estudos têm sido realizados com uso da modelagem matemática para auxiliar a construção de planos ótimos de tratamento de câncer por radioterapia. Segundo Chen e Burns (1999), o problema envolvido na construção de planos ótimos em radioterapia pode ser modelado utilizando técnicas de programação linear multiobjetivo, em que as funções a serem otimizadas dependem dos pesos relativos dos subfeixes (porções discretas dos feixes principais) empregados no tratamento. Uma abordagem

semelhante é proposta em [9]. Modelos utilizando programação linear inteira mista são abordados em [11, 17].

As pesquisas desenvolvidas na área de radioterapia promoveram a utilização de vários parâmetros envolvidos na construção de planos otimizados, bem como no surgimento de novas tecnologias voltadas para a construção de aparelhos mais modernos e em consequência aperfeiçoaram e melhoraram a qualidade do tratamento do câncer. Pode ser visto em [2] que um exemplo bem sucedido de tais pesquisas é a aplicação programação linear como ferramenta matemática na otimização dos planos de tratamento para radioterapia conformacional. Holder em 2003, [10], propôs uma abordagem de bastante ênfase utilizando a programação linear na otimização dos pesos relativos dos feixes de radiação utilizados no tratamento do câncer. Outras abordagens podem ser encontradas em [1, 3, 8, 13, 14]. Apesar de muitos modelos serem propostos, a maioria dos trabalhos publicados não considera a influência da composição dos tecidos irradiados.

A composição dos tecidos irradiados (composição química e mineral) influencia a forma de absorção da radiação pelos tecidos biológicos. Como exemplo cita-se a diferença de absorção de radiação entre o tecido ósseo e os tecidos que compõe e pulmão. Matematicamente podemos relacionar esta diferença de absorção através do número de CT da imagem, [12]. Em imagens digitais, o número de CT é proporcional ao grau de enegrecimento ou tom de cinza presente da imagem. Em uma escala numérica, tons mais escuros se relacionam com uma menor absorção e tons mais claros se relacionam com uma maior absorção.

Neste contexto, foi proposto um novo modelo de programação linear baseado na abordagem feita por Holder com o objetivo de incorporar a diferença de composição dos tecidos irradiados. Para isto, utilizou-se imagens de tomografia computadorizada de pacientes reais^ψ com câncer diagnosticado em que é possível a visualização de massas tumorais. Com o modelo de programação linear estudado neste trabalho foram realizados os planejamentos conformacionais otimizados, fornecendo planos capazes de conformar a dose otimizada na região do tumor, poupando consideravelmente tecidos críticos e saudáveis.

2. Planejamento Otimizado

O processo de otimização é iniciado pela definição de um conjunto de direções de feixes, cobrindo o volume alvo do tratamento. Cada feixe é subdividido em pequenos subfeixes. O volume alvo do tratamento pode incluir órgãos de risco. Este fato faz com que a dose depositada no tecido irradiado seja a mínima possível nesses órgãos. Um conjunto de restrições deve ser definido para controlar a dose que cada estrutura irradiada deverá receber principalmente o tumor. Outros parâmetros, como fatores biológicos tais como agressividade tumoral e a radiosensibilidade peculiar a cada tipo de tecido ajudam a definir a dose a ser depositada nos tecidos irradiados. No final da rotina de otimização, a solução ótima encontrada auxilia o plano construído a se aproximar o máximo possível do plano ideal para um paciente específico.

2.1 Otimização de planos em radioterapia

A primeira etapa no processo de otimização é a aquisição de imagens da região a ser irradiada do paciente com a finalidade de localizar o tumor e determinar sua forma e volume, bem como os tecidos críticos. Com base nos dados clínicos do paciente, a dose a ser recebida pelo tumor e a região a ser irradiada podem ser definidas pelo oncologista. Este planejamento do tratamento deve ser feito de forma a aplicar uma dose suficientemente alta no tumor e ao mesmo tempo poupar significativamente regiões saudáveis e órgãos críticos. A literatura apresenta ferramentas matemáticas e computacionais que auxiliam na construção de planos otimizados, como por exemplo, as técnicas de otimização [6, 16]. Após a aquisição das imagens

^ψprojeto aprovado pelo conselho de ética sob o número 3006/2008 no dia 3/11/2008.

é necessário definir a localização do tumor, órgãos de risco (tecido crítico) e das regiões saudáveis. Este procedimento é ilustrado na Figura 2.

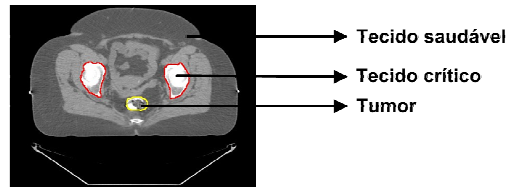


Figura 2: Imagem de tomografia computadorizada com estruturas anatômicas selecionadas.

A imagem de tomografia computadorizada é convertida em uma matriz de m pixels ($m =$ número total de pixels). Em seguida, a dose depositada por cada feixe é calculada individualmente considerando o volume tumoral e a localização deste no paciente. Holder, [10], formulou um modelo de programação linear com o objetivo de ponderar as dosagens emitidas pelos subfeixes de forma a minimizar a dose total recebida pelo tecido irradiado, impondo restrições sobre a dose na região do tumor e em sua vizinhança. Os subfeixes que são utilizados no modelo são porções discretas dos feixes principais. No que segue, será discutido este modelo matemático.

2.2 Modelo de Programação Linear

Para apresentar o modelo proposto em Holder são considerados k ângulos de localização para emissão dos feixes: $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots, \theta_k$ onde em cada ângulo tem-se η subfeixes. Os sistemas de tratamento modernos são capazes de realizar combinações complexas entre estes subfeixes de modo a utilizá-los ao longo de toda a variação angular, fazendo com que o planejamento utilize no máximo $k \cdot \eta$ subfeixes

Seja $x(a,i)$ a dose, ao longo do i -ésimo ($i = 1, 2, \dots, \eta$) subfeixe do a -ésimo ($a = 1, 2, \dots, k$) ângulo, CT_n o grau de enegrecimento do pixel p e $d(p,a,i)$ a distância entre a fonte posicionada no ângulo emitindo o subfeixe i (de dose $x(a,i)$) e o pixel p . A deposição de dose no pixel p devido ao subfeixe i do ângulo a , $A(p,a,i)$, é definida como:

$$A_{(p,a,i)} = CT_n e^{-\mu \cdot d(p,a,i)} A_{xp}, \quad (1)$$

em que A_{xp} é a área geométrica do pixel p que recebe o raio de dose $x(a,i)$. O termo CT_n assegura que a diferença de composição entre os tecidos irradiados influenciará na absorção de dose. O fator μ mede a atenuação da radiação sobre o tecido e os valores deste coeficiente dependem de características biológicas do tecido irradiado e de características físicas do feixe de radiação como o tipo e a energia do feixe.

Com os componentes de $A(p,a,i)$, pode-se construir a matriz de deposição de dose, denotada por \mathbf{A} , onde as linhas de \mathbf{A} são indexadas por p e as colunas são indexadas por (a,i) , conforme mostra a Figura 3.

		(a,i)															
		1				2				...				k			
		1	2	...	η	1	2	...	η	...	1	2	...	η			
P	1	$A_{(p,a,i)}$															
	2																
	.																
	.																
	m																

Figura 3: Forma da matriz de deposição de dose \mathbf{A} .

Seja, m_T o número de pixels do tumor, m_C o número de pixels da estrutura crítica e m_G o número de pixels do tecido saudável, logo o número total de pixels é dado por $m = m_G + m_T + m_C$. Assim, sem perda de generalidade a matriz de deposição de dose \mathbf{A} , pode ser escrita na seguinte forma:

$$\mathbf{A}^t = [\mathbf{A}_T \quad \mathbf{A}_C \quad \mathbf{A}_G] \quad (2)$$

em que, as linhas da matriz de deposição de dose são reorganizadas de forma que T está relacionado ao conjunto de pixels que compreendem ao tumor, C ao conjunto de pixels compreendidos pelo tecido crítico ou órgãos de risco e G ao conjunto de pixels do tecido saudável.

Sendo \mathbf{x} o vetor de dose, cujos componentes são dados por $x(a,i)$, ou seja:

$$\mathbf{x}^t = [x_{(1,1)} \quad \dots \quad x_{(2,n)} \quad \dots \quad x_{(k,n)}],$$

a dose de radiação total, ou integral, para o pixel p é dada pela p -ésima componente do vetor resultante da multiplicação:

$$\mathbf{A}^* \mathbf{x} \quad (3)$$

Como citado, no tratamento por radioterapia é prescrito uma limitante de dose para cada tipo de tecido (tumor, crítico e saudável). Devido à divisão em pixels, no modelo que será apresentado, a prescrição da dose é dada em forma de vetor com a seguinte notação:

- \mathbf{u}_t : representa o vetor de limite superior para dose de radiação no tumor ($\mathbf{u}_t \in \mathfrak{R}^{m_T}$),
- \mathbf{l}_t : representa o vetor de limite inferior para dose de radiação no tumor ($\mathbf{l}_t \in \mathfrak{R}^{m_T}$),
- \mathbf{u}_c : representa o vetor de limite superior para dose de radiação no tecido crítico ($\mathbf{u}_c \in \mathfrak{R}^{m_C}$),
- \mathbf{u}_g : representa o vetor limite superior para dose de radiação no saudável ($\mathbf{u}_g \in \mathfrak{R}^{m_G}$),

Levando em consideração as suposições que $0 \leq \mathbf{l}_t \leq \mathbf{u}_t$, $\mathbf{u}_c \geq 0$ e $\mathbf{u}_g \geq 0$. Se uma dose letal uniforme é transmitida ao tumor, os limitantes superiores e inferiores em cada pixel do tumor são obtidos através da prescrição médica. Supondo que foi estabelecida para as células cancerígenas uma dose tg , os valores de \mathbf{u}_t e \mathbf{l}_t são geralmente $(1 + \varepsilon)tg$ e $(1 - \varepsilon)tg$, respectivamente, onde ε é a porcentagem da variação para a dosagem do tumor e é denominada nível de uniformidade do tumor. Os vetores \mathbf{u}_g e \mathbf{u}_c representam a maior quantidade de radiação permitida para os pixels referentes aos tecidos saudáveis e críticos respectivamente. No modelo estudado, a prescrição de dose é peculiar a cada tipo de tratamento, levando-se em conta o desenvolvimento e o volume tumoral e principalmente a anatomia da região irradiada.

Sendo \mathbf{x} o vetor de variáveis que representam as doses dos subfeixes que atingem o tecido a ser irradiado, o modelo proposto em Holder (2003) é da forma:

$$\text{Minimize } l^T t + u_c^T c + u_g^T g \quad (4)$$

Sujeito a:

$$\begin{aligned} l_t - Lt &\leq A_T x \leq u_t \\ A_C x &\leq u_c + U_C c \\ A_G x &\leq u_g + U_G g \\ 0 &\leq Lt \leq l_t \\ -u_c &\leq U_C c \\ U_G g &\geq 0 \\ x &\geq 0. \end{aligned}$$

O modelo (4) consiste em determinar a dose a ser emitida por cada subfeixe, ou seja determinar o vetor \mathbf{x} e também os vetores \mathbf{t} , \mathbf{c} e \mathbf{g} que satisfaçam as restrições de limitação de dose por tipo de estrutura irradiada e otimizam uma função objetivo, $\mathbf{x} \in \mathfrak{R}^{k \cdot n}$, $\mathbf{t} \in \mathfrak{R}^{m_t}$, $\mathbf{c} \in \mathfrak{R}^{m_c}$ e $\mathbf{g} \in \mathfrak{R}^{m_g}$. O objetivo é dado pela soma de três metas para o tratamento: $l^T \mathbf{t} + u_c^T \mathbf{c} + u_g^T \mathbf{g}$, onde:

- $l^T \mathbf{t}$: discrepância entre a dose prescrita e a dose aplicada pelo planejamento no tumor,
- $u_c^T \mathbf{c}$: excesso de dose aplicado no tecido crítico com relação à sua dose prescrita,
- $u_g^T \mathbf{g}$: excesso de dose aplicado no tecido saudável com relação à sua dose prescrita.

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 \mathbf{t} , \mathbf{c} , \mathbf{g} e \mathbf{x} , que correspondem as variáveis do problema. As matrizes \mathbf{L} , \mathbf{U}_C e \mathbf{U}_G definem como medir a elasticidade, e \mathbf{l} , \mathbf{u}_c e \mathbf{u}_g controlam a penalização ou recompensa com relação à elasticidade. Estas funções elásticas são incorporadas ao problema para garantir que o conjunto de restrições seja sempre estritamente factível [5, 10].

No que segue serão apresentados os planejamentos conformacionais otimizados considerando a necessidade de conformação de dose na região alvo.

3. Resultados e Discussão

Serão apresentados planejamentos que foram realizados no Laboratório MACBAM do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu-SP, utilizando o software MATLAB (2007a, The MathWorks, Natick, MA) para a etapa da seleção das regiões de interesse e processamento dos dados otimizados. Para implementação do modelo (4) utilizou-se o software GNU OCTAVE, versão 3.0.0, 2007 no sistema operacional Linux.

Foram utilizadas 8 posições angulares ($k = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ, 180^\circ, 225^\circ, 270^\circ, 315^\circ$) e 14396 subfeixes ($k \cdot n = 1764$), consumindo um tempo computacional médio de $0,9 \pm 0,15$ segundos por imagem em um computador com 4 Gb de memória RAM e um processador Pentium QuadCore 2.4 Ghz.

Os casos estudados são referentes a quatro tratamentos distintos:

- caso A: tumor localizado no rim esquerdo sendo considerado como tecidos críticos a medula espinhal e o rim direito;
- caso B: tumor localizado no seio nasal direito sendo considerado como tecidos críticos os globos oculares e o tronco cerebral;
- caso C: múltiplos focos tumorais localizados no fígado sendo considerado como tecidos críticos os rins e a medula espinhal;
- caso D: tumor localizado próximo ao reto sendo considerado como tecidos críticos as cabeças de fêmur e o reto.

A Tabela 1 mostra os limites de dose adotados para as estruturas de interesse nos planejamentos realizados

Tabela 1: Limites de dose adotados para as estruturas de interesse

Valores de dose tolerados	u_t	l_t	u_c	u_g
	100	80	50	60

A Figura (4a) mostra as imagens utilizadas nos planejamentos otimizados e a Figura (4b) mostra os resultados obtidos para os quatro casos estudados em termo das curvas de isodose (curvas de nível).

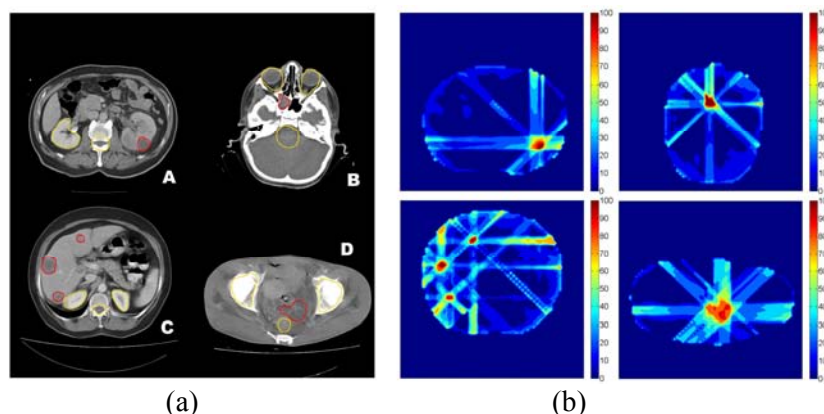


Figura 4: (a) Imagens de tomografia computadorizada utilizadas no planejamento otimizado. A localização do tumor corresponde à seleção em vermelho e os tecidos críticos à seleção em amarelo. (b) Curvas de isodose que representam as concentrações de dose nos tecidos irradiados para os planejamentos otimizados.

É possível observar que os planejamentos realizados foram muito bons, pois proporcionaram uma deposição de dose otimizada particular, encerrando a dose máxima na região tumoral e dessa forma poupando regiões saudáveis, evidenciando a característica conformacional do planejamento.

4. Conclusão

O uso da programação linear como ferramenta matemática na otimização de planejamentos para a radioterapia conformacional se mostrou extremamente versátil, proporcionando planejamentos onde a dose máxima prescrita para o tumor é conformada na região alvo delimitada, poupando tecidos críticos de receberem uma dose elevada em função de sua localização e área. Conclui-se também que modelos matemáticos de otimização podem ser ferramentas de grande importância na construção de planos de tratamento otimizados para radioterapia conformacional, pois fornecem um conjunto de soluções ótimas, que associadas com o tratamento realizado, possibilitam uma terapia de alta qualidade.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro dos órgãos: FAPESP (Proc. 06/02476-9 e Proc. 08/04541-8), CAPES (Pró-equipamento 2008), FUNDUNESP e Pró-Reitoria de Pesquisa da UNESP (PROPe).

Referências

- [1] E. Ahunbay, Chen. Guang-Pei, S. Thatcher, A. Jursinic, J. White, K. Albano, L. Allen. "Direct aperture optimization-based intensity-modulated radiotherapy for whole breast irradiation," *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* Vol. 67, pp. 1248-1258, 2007.
- [2] G. Bahr, G. Kereiake, H. Horwit, R. Finney, J. Galvin, K. Goode. "The method of linear programming applied to radiation treatment planning," *Radiology* Vol. 91, pp. 686-693, 1968.

- [3] H. Baydush, G. Marks, K. Das. "Penalized likelihood fluence optimization with evolutionary components for intensity modulated radiation therapy treatment planning," *Medical Physics* Vol. 31, pp. 2335-2343, 2004.
- [4] A. Beavis. "Is tomotherapy the future of IMRT ?," *The British Journal of Radiology* Vol. 77, pp. 285-295, 2004.
- [5] A. Berman, R. Plemmons. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*. Academic Press: New York; 1979.
- [6] A. Cormack, E. Quinto. "The mathematics and physics of radiation dose planning using X-rays," *Contemporary Mathematics* Vol. 113, pp. 41-55, 1990.
- [7] Z. Chen, S. Burns. "Multiple-Objective Optimization Methods," Department of Mechanical Engineering - University of Victoria 1999. Accessed on February 20th 2007. <http://chentserver.uwaterloo.ca/courses/Che720a/ja/opt_multi_objective/multi_opt_tutorial.pdf>.
- [8] J.O. Deasy. "Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints," *Medical Physics* Vol. 7, pp. 1157-1161, 1997
- [9] M. Ehrgott, M. Burjony. "Radiation Therapy Planning by Multicriteria Optimization". Proceedings of the 36th Annual Conference of the Operational Research Society of New Zealand, pp. 244-253, 2001.
- [10] A. Holder. "Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods," *Health Care Management Science* Vol. 6, pp. 5-16, 2003.
- [11] E. Lee, T. Fox, I. Crocker. "Integer programming applied to intensity-modulated radiation therapy treatment planning," *Annals of Operations Research* Vol. 119, pp. 165-181, 2003.
- [12] R. Parker, P. Hobday, K. Cassel "The direct use of CT numbers in radiotherapy dosage calculations for inhomogeneous media", *Phys. Med. Biol.* Vol. 24, pp. 802-809, 1979.
- [13] O. Sauer, D. Shepard, R. Mackie. "Application of constrained optimization to radiotherapy planning," *Medical Physics* Vol. 26, pp. 2359-2366, 1999.
- [14] J. Seco, P. Evans, S. Webb. "An optimization algorithm that incorporates IMRT delivery constraints," *Physics in Medicine and Biology* Vol. 47, pp. 899-915, 2002.
- [15] Varian Medical Systems. Acessado em 16 de maio de 2009. Disponível em: <<http://www.varian.com>>.
- [16] R.S. Viana, H.O. Florentino. "A importância da programação linear na criação de planos ótimos de tratamento de câncer por radioterapia," XXX CNMAC, Florianópolis, 2007.
- [17] R. Yang, J. Dai, Y. Yang, Y. Hu. "Beam orientation optimization for intensity-modulated radiation therapy using mixed integer programming," *Physics in Medicine and Biology* Vol. 51, pp. 3653-3666, 2006.