

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Busca em vizinhança variável para a escolha ótima de feixes no planejamento de radioterapia

Juliana Campos de Freitas ¹

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Programa de Pós-graduação em Biometria, Câmpus Botucatu.

Daniela Renata Cantane ²

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Departamento de Bioestatística, Câmpus Botucatu.

Helenice de Oliveira Florentino ³

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Departamento de Bioestatística, Câmpus Botucatu.

Resumo. A radioterapia é um dos tratamentos mais utilizados para a cura do câncer. Um planejamento realizado de maneira eficiente proporciona uma maior chance de cura do tumor, e previne danos nos tecidos adjacentes. A otimização aplicada à radioterapia tem como finalidade obter um melhor conjunto de feixes para um planejamento do tratamento mais eficaz. De modo que a dose a ser depositada na região de tratamento é otimizada para atingir com uma melhor uniformidade a região tumoral. Neste contexto, foi proposto um modelo de otimização não linear inteiro misto para o planejamento do tratamento e, devido a complexidade do problema, metaheurísticas foram propostas para resolução do mesmo. Para o problema de escolha de feixes foram propostas 72 angulações de campos dentre as quais 9 foram escolhidas utilizando a metaheurística Busca em Vizinhança Variável. Adicionalmente, os métodos exatos Pontos Interiores, Primal Simplex e Dual Simplex foram utilizados para a otimização da intensidade de dose. Os resultados obtidos foram comparados quanto ao valor da função objetivo e/ou tempo computacional de execução.

Palavras-chave. Otimização, metaheurísticas, radioterapia, matemática aplicada à física.

1 Introdução

É estimado que haja no Brasil, nos anos de 2018 e 2019, 600 mil novos casos de câncer. Dentre eles, 68000 são casos de câncer de próstata, o qual é o segundo mais frequente em homens [13]. Os principais tratamentos são a remoção do tumor, quimioterapia e radioterapia. A radioterapia consiste em um tratamento através de uma fonte de radiação ionizante, a qual tem a capacidade de modificar o DNA das células. Este tratamento

¹juliana.freitas@unesp.br.

²daniela.cantane@unesp.br.

³helenice.silva@unesp.br.

se divide em braquioterapia (fonte em contato ao tumor) e teleterapia (fonte externa ao paciente) [9]. Essa fonte radiotiva emite alta energia, a qual é absorvida pelo paciente, chamada de Dose Absorvida, com unidade de medida dada em *Gray (Gy)*. Na teleterapia, que é o foco deste trabalho, o meio mais utilizado de depositar a dose na região de tratamento é através do Acelerador Linear (Figura 1), que é composto por três partes principais - Stand, Cabeçote e Gantry, sendo este último, com capacidade de rotacionar 360° ao redor do paciente, depositando a dose produzida no stand e emitida pelo cabeçote [10, 15]. A cada angulação definida, a máquina emite uma certa quantidade de energia para o tratamento e, portanto, tem-se uma grande importância na definição das angulações de maneira a atingir, com maior homogeneidade, a região tumoral e prevenir os tecidos adjacentes de danos [10, 15].

Neste contexto, as técnicas matemáticas de otimização são importantes ferramentas para auxílio na escolha destas angulações e na distribuição da dose.



Figura 1: Acelerador linear. Fonte: [11].

A otimização aplicada à radioterapia teve início em 1968 por Bahr et al. [1], porém o grande avanço na área ocorreu na década de 1990, em que diversos trabalhos foram desenvolvidos. Dentre estes trabalhos é importante citar o artigo elaborado por Holder em 2003 [8], o qual propõe um modelo de programação linear aplicado ao problema de intensidade de dose da radioterapia e utiliza o método de pontos interiores primal-dual como método de resolução. Baseado neste modelo, diversos autores propuseram outros métodos de resolução, ou ainda, modificações no modelo [4, 7, 16]. Além deste, outros modelos foram propostos envolvendo o problema de escolha de feixe e/ou intensidade de dose e/ou abertura de lâminas como os encontrados em [3, 5, 6, 14], entre outros trabalhos.

O objetivo deste trabalho é propor um modelo de otimização não linear inteiro misto para o planejamento do tratamento, assim como metaheurísticas para a resolução do mesmo devido a complexidade do problema.

2 Metodologia

Neste trabalho foi proposto um modelo de programação não linear inteiro misto para ambos problemas, de escolha de feixe e intensidade de dose, em que a cada conjunto de

feixe escolhido a intensidade de dose é analisada. Os limites de dose máxima de cada tecido são definidos, assim com o limite inferior para o tumor. Apenas a região tumoral possui limites inferiores e superiores, pois estes correspondem a um desvio da dose prescrita para a cura da doença. Para a definição dos tecidos são utilizadas imagens de tomografia computadorizada, em que os tons de cinza são identificados, e quanto mais denso o tecido (tecido ósseo) o valor se aproxima de 1 e maior absorção de dose, compondo a matriz de deposição de dose do modelo. O modelo proposto é baseado no modelo de programação linear de Holder [8] para a intensidade de dose.

A modelagem proposta tem como objetivo minimizar a soma de desvio de dose no tumor, tecidos crítico e saudável, sujeito às restrições que controlam a deposição de dose nos diferentes tecidos. A dose prescrita no tumor (70 Gy) tem um limitante mínimo e máximo, variando em até 15% da dose prescrita, e para as demais estruturas são definidas os limites máximos que cada tecido pode absorver de dose, sendo 65 Gy para a bexiga, 50 Gy para o reto e cabeça de fêmur, e 77 Gy para os demais tecidos. As penalizações em relação às variáveis de limitação de dose também são consideradas.

É importante ressaltar que a quantidade de dose que ultrapassa os limites superiores para os tecidos críticos (bexiga, reto e cabeça de fêmur) e saudáveis (demais tecidos adjacentes) são os desvios de dose obtidos na função objetivo, enquanto para o tumor, o desvio é a quantidade de dose faltante dos 15% tolerados.

Como método de resolução do problema de otimização proposto foram utilizadas 3 metaheurísticas, sendo a metaheurística Busca em Vizinhança Variável (VNS) [12] utilizada para a escolha do conjunto de feixes (9 angulações de feixes entre 72 possíveis, mostrados na Tabela 1, a ordem dos feixes em relação à imagem pode ser observada na Figura 2), e os métodos exatos Primal Simplex (PS), Dual Simplex (DS) e Método de Pontos Interiores Barreira Logarítmica (MPI) [2] para a intensidade de dose. Portanto, as 3 metaheurísticas são VNS-PS, VNS-DS e VNS-MPI.

Tabela 1: Angulações dos feixes propostos.

Feixe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ângulos	0°	5°	10°	15°	20°	25°	30°	35°	40°	45°	50°	55°
Feixe	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Ângulos	60°	65°	70°	75°	80°	85°	90°	95°	100°	105°	110°	115°
Feixe	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Ângulos	120°	125°	130°	135°	140°	145°	150°	155°	160°	165°	170°	175°
Feixe	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
Ângulos	180°	185°	190°	195°	200°	205°	210°	215°	220°	225°	230°	235°
Feixe	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Ângulos	240°	245°	250°	255°	260°	265°	270°	275°	280°	285°	290°	295°
Feixe	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
Ângulos	300°	305°	310°	315°	320°	325°	330°	335°	340°	345°	350°	355°

A estrutura básica da metaheurística está representada no Algoritmo 1, em que *exato* chama uma rotina para o método exato a ser resolvido (PS, DS, MPI). As 4 vizinhanças definidas no Algoritmo 1 foram sugeridas para proporcionar maior exploração do espaço

de busca realizando trocas na estrutura de vizinhança seguinte, ou seja, nas posições dos feixes, de modo a não estacionar em ótimos locais. Seja $N(k)$, com $k = 1, \dots, 4$, as vizinhanças definidas no Algoritmo 1 e $y(i)$, com $i = 1, \dots, 72$, os 72 feixes propostos em que $y(i) = 1$ é o feixe escolhido para o tratamento e $y(i) = 0$ caso contrário. A vizinhança $N(1)$ é definida como a troca dos valores das posições dos feixes, ou seja, a posição 1 recebe o valor da posição 72 e vice-versa, para todo $i = 1, \dots, 72$; $N(2)$ é a troca dos valores até a metade da quantidade de feixes, ou seja, o novo feixe é a troca das posições do feixe 37 ao feixe 1 e do 72 ao 38; $N(3)$ foi determinada pela troca a cada 10 posições, em que da posição 1 a posição 10 os valores foram mantidos, de 11 a 20 as posições são trocadas e assim por diante; e a última vizinhança $N(4)$ foi definida como a escolha aleatória de 9 feixes dentre os não escolhidos. Este algoritmo foi implementado em MATLAB, acoplado com o *software* CPLEX para resolução dos métodos exatos. A resolução foi realizada em um computador *intel i5 1,8 GHz* com *8,00 GB* de *RAM* no laboratório de informática LCI do Departamento de Bioestatística da UNESP de Botucatu.

Algoritmo 1: Mateheurística envolvendo Busca em Vizinhança Variável.

```

início
   $N(k)$  estruturas de vizinhança definidas, para  $k = 1, \dots, 4$  e  $y(i)$  feixes com  $i = 1, \dots, 72$  em que:
     $N^{(1)} = y(72) y(71) y(70) y(69) y(68) y(67) y(66) \dots y(7) y(6) y(5) y(4) y(3) y(2) y(1)$ ;
     $N^{(2)} = y(37) y(36) y(35) y(34) \dots y(3) y(2) y(1) y(72) y(71) y(69) \dots y(39) y(40) y(39) y(38)$ ;
     $N^{(3)} = y(1) \dots y(10) y(20) \dots y(11) y(21) \dots y(30) y(50) \dots y(31) y(51) \dots y(60) y(72) \dots y(69)$ ;
     $N^{(4)} =$  troca aleatória da quantidade de feixe determinados não escolhidos ( $y(i) = 0$ ) para
    escolhidos ( $y(i) = 1$ ).
  Seja Busca Local a permutação aleatória da posição da quantidade de feixes utilizados no conjunto de
  feixe, não necessariamente de feixes escolhidos, neste caso a permutação de 9 posições;
   $s_0 \leftarrow$  conjunto inicial aleatório de feixes;
   $s^* \leftarrow s_0$ ;
   $Iter \leftarrow 0$ ;
   $MelhorIter \leftarrow 0$ ;
  enquanto ( $Iter - MelhorIter \leq 20$ ) faça
     $Iter \leftarrow Iter + 1$ ;
     $k \leftarrow 1$ ;
    enquanto  $k \leq 4$  faça
      Gere um vizinho qualquer  $s' \in N^{(k)}(s^*)$ ;
       $s'' \leftarrow$  Busca Local( $s'$ );
      se  $exato(s'') < exato(s^*)$  então
         $s^* \leftarrow s''$ ;
         $k \leftarrow 1$ ;
         $MelhorIter \leftarrow Iter$ ;
      senão
         $k \leftarrow k + 1$ ;
      fim
    fim
  fim
   $f(s^*) = exato(s^*)$ ;
  Retorne  $s^*$ ,  $f(s^*)$ ;
  fim
  /* Contador do número de iterações */
  /* Última iteração com melhor solução  $s^*$  */
  /* A função objetivo encontrada */

```

3 Resultados e Discussões

A metodologia proposta foi aplicada a 4 casos reais de câncer de próstata para a realização do planejamento da radioterapia. Aqui representamos apenas um dos casos, considerando a imagem de tomografia computadorizada do caso real, Figura 2 a qual foi utilizada para a construção da matriz de deposição de dose do modelo. A imagem foi

forneçada sob aprovação do comitê de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu equivalente ao processo 79779917.3.0000.5411) e possui as delimitações dos tecidos tumoral, críticos (bexiga, reto e cabeça de fêmur) e saudável para este caso.

Utilizando as mateheurísticas propostas para a resolução do modelo, obteve-se resultados para a escolha do conjunto de 9 feixes, e assim foram comparados quanto ao valor da função objetivo (F.O.), quantidade de iteração média de cada método exato (It. média) e o tempo computacional (Tempo). Foi feita a repetição de 10 vezes consecutivas de cada mateheurística do caso em questão, em que o melhor resultado considerado é o que possui menor valor da função objetivo, caso seja obtido o mesmo valor, o menor tempo computacional será considerado, como mostrado em destaque na Tabela 2a. A Tabela 2b mostra os desvios obtidos de cada tecido em relação as mateheurísticas da Tabela 2a.

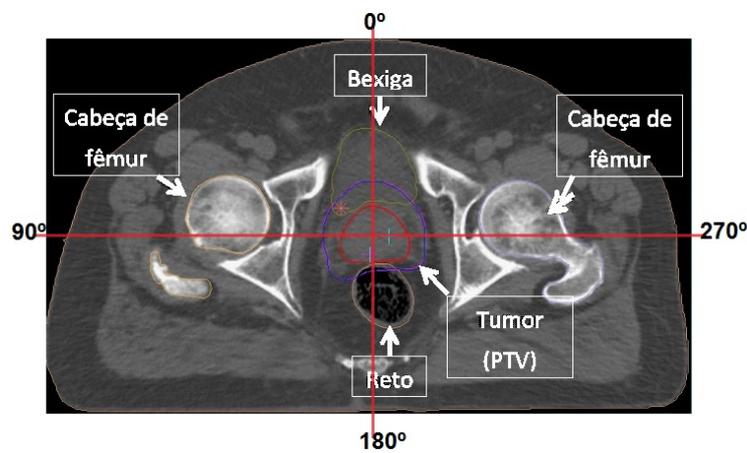


Figura 2: Imagem de tomografia utilizada.

Tabela 2: Resultados obtidos pelas mateheurísticas propostas.

	(a) Resultados finais das mateheurísticas.			(b) Desvios de dose ($Gy/Pixel$) nos tecidos.					
	VNS-DS	VNS-PS	VNS-MPI	Tumoral	Bexiga	Reto	Fêmur	Saudável	
F.O. ($Gy/Pixel$)	1,7460	1,7780	1,7780	DS	1,0596	0,1612	0,4471	0	0,0780
It. média	3118,66	11156,36	35,21	PS	0,9799	0,1769	0,5545	0	0,0667
Tempo (s)	4000,8	3677,9	3318,2	MPI	0,9807	0,1769	0,5537	0	0,0667

Neste caso, a mateheurística mais eficiente foi a VNS-DS, utilizando os feixes de angulações 10° , 30° , 65° , 110° , 210° , 230° , 270° , 285° , 335° , em que é possível verificar um valor baixo na soma dos desvios de cada tecido. Uma vez que a dose prescrita no tumor e os limites dos máximos de dose nos tecidos variam de 50 a 77 Gy, a soma dos desvios considerando toda a imagem é de 1,7460, assim depositando uma dose mais homogênea no tumor e prevenindo os demais tecidos.

Através das 10 execuções do método obteve-se a média (μ), desvio padrão (σ) e coeficiente de variação ($CV = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$), estes resultados estão na Tabela 3. É possível

observar que os métodos VNS-DS e VNS-MPI obtiveram menores valores do *CV*, mostrando acurácia e precisão. As 3 metaheurísticas se mostraram homogêneas em relação à função objetivo pois obtiveram um *CV* abaixo de 10%, observando também que há uma variabilidade nas soluções, garantindo que não estão em ótimos locais.

Tabela 3: Estatística de 10 repetições consecutivas.

	μ (Gy/Pixel)			σ (Gy/Pixel)			CV (%)		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumor	1,0728	1,0779	1,0739	0,1037	0,1079	0,1041	9,67	10,01	9,67
Bexiga	0,1800	0,1716	0,1800	0,0128	0,0210	0,0128	7,11	12,26	7,12
Reto	0,4718	0,4913	0,4718	0,0898	0,1076	0,0898	19,00	21,91	19,00
Fêmur	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saudável	0,0658	0,0816	0,0658	0,0152	0,0348	0,0152	23,14	42,63	23,14
F.O.	1,7905	1,8223	1,7905	0,1451	0,1711	0,1451	8,10	9,39	8,10

4 Conclusões

As metaheurísticas utilizadas apresentam ótimo desempenho em relação à qualidade da solução do modelo proposto, obtendo como resultados conjuntos de feixes com baixo desvio de dose. Além disso, para as metaheurísticas VNS-DS e VNS-MPI ocorre uma baixa dispersão dos valores observados no tumor e bexiga e média dispersão para o reto e o tecido saudável. O mesmo não se verifica em VNS-PS, em que temos uma grande dispersão para o tecido saudável. Portanto, podemos verificar acurácia nas 3 metaheurísticas propostas, mas precisão somente nas metaheurísticas VNS-DS e VNS-MPI.

Conclui-se que o modelo proposto é uma ferramenta importante a ser utilizada no planejamento da radioterapia, pois escolhe um conjunto de feixes correspondente a um corte de imagem, em que o tumor recebe a dose necessária, prevenindo os tecidos adjacentes de receberem altas doses, ou seja, fornece um baixo valor na função objetivo considerando os valores de dose máxima para os tecidos. Além disso, proporciona uma maior agilidade na etapa do planejamento e o tratamento pode ter início com um menor tempo de espera.

Agradecimentos

Ao programa de pós graduação em Biometria UNESP/IBB, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Cód. Financiamento 001, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (302454/2016-0).

Referências

- [1] G. K. Bahr, J. G. Kereiakes, R. Finney, J. Galvin and K. Good. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology*, 91:686–693, 1968.
- [2] M. Bazaraa, J. Jarvis and H. Sherali. *Linear Programming and Network Flows*, John Wiley & Sons, 2nd ed., 1990.

- [3] G. G. Cabrera, M. Ehrgott, A. J. Mason and A. Raith. A matheuristic approach to solve the multiobjective beam angle optimization problem in intensitymodulated radiation therapy. *International Transactions In Operational Research*, 00:1–26, 2016.
- [4] C. B. B. Cid. Planejamento do Tratamento por Radioterapia através de método de pontos interiores, Dissertação de Mestrado, USP/ICMC, 2003.
- [5] D. L. Craft, T. F. Halabi, H. A. Shih and T. R. Bortfeld. Approximating convex pareto surfaces in multiobjective radiotherapy planning. *Medical Physics*, 33:3399–3407, 2006.
- [6] J. Dias, H. Rocha, B. Ferreira and M. C. Lopes. A genetic algorithm with neural network fitness function evaluation for IMRT beam angle optimization. *CEJOR*, 22:431–455, 2014.
- [7] M. Ehrgott and R. Johnston. Optimisation of beam directions in intensity modulated radiation therapy planning. *OR Spectrum*, 25:251–264, 2003.
- [8] A. G. Holder. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Health Care Management*, 6:5–16, 2003.
- [9] Instituto Nacional do câncer. O que é o câncer? http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.aspx?id=322, Acesso em 06 de Fevereiro de 2018.
- [10] F. M. Khan and J.P. Gibbons. Khan's - The Physics of Radiation Therapy. Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 624p.
- [11] V. Maciel. PB recebe primeiro acelerador linear do Plano de Expansão da Radioterapia. <http://www.assisramalho.com.br/2016/11/pb-recebe-primeiro-acelerador-linear-do.html>. Acesso em 24 de Abril de 2018.
- [12] N. Mladenovic. A variable neighborhood algorithm - a new metaheuristic for combinatorial optimization. *Abstracts of papers presented at Optimization Days*, v.112, 1995.
- [13] Ministério da Saúde. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rel. téc., Rio de Janeiro, RJ, 2017.
- [14] T. M. Obal. Desenvolvimento e avaliação de matheurística para o combinado problema do posicionamento dos feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia, Tese de Doutorado, Universidade Federal do Paraná, 2016.
- [15] L. Scaff. Física na Radioterapia - A base tecnológica de uma era digital. São Paulo: Editora Projeto Saber, 2010. 651p.
- [16] R. S. S. Viana. Programação linear aplicada à criação de planejamentos otimizados em radioterapia, Dissertação de Mestrado, UNESP/IBB, 2010.