Reducción del tiempo de administración del tratamiento en Radioterapia de Intensidad Modulada

J. Sanjuán Almería, S. Cruz Llanas, J. Artacho Terrer[1]

[1] Departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {jsanju@unizar.es}

Resumen

La planificación y administración de la radioterapia de Intensidad Modulada exige la determinación tanto de la forma de las aperturas del sistema colimador multiláminas (MLC), como de los tiempos de exposición que cada apertura debe permanecer abierta. Ambos aspectos son clave a la hora de obtener un tratamiento de radioterapia IMRT de calidad.
En este trabajo se propone un nuevo procedimiento de obtención de tratamientos IMRT, consistente en un ajuste de las aperturas mediante métodos de optimización heurísticos y un ajuste analítico independiente de los tiempos de exposición asociados. El propósito será el de reducir el tiempo de exposición a la radiación a la vez que se garantiza la convergencia del método. El procedimiento propuesto es capaz de producir una mejora en la calidad de los resultados de radioterapia y reducir los tiempos de administración de los tratamientos actuales.

1. Motivación

El cáncer es hoy en día una de las causas de muerte más importantes en todo el mundo, y la principal en nuestro país. Por ello, es de vital importancia para la sociedad la mejora de los tratamientos existentes y el desarrollo de otros nuevos de mayor eficacia. La gran mayoría de los pacientes oncológicos recibe tratamientos de radioterapia.

La Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) es una técnica avanzada de radioterapia para el tratamiento del cáncer que permite una concentración precisa de la dosis sobre el tumor para eliminarlo, sin causar daños a otros tejidos sanos. El uso de sistemas colimadores multiláminas MLC facilita la administración del tratamiento sobre el paciente mediante la generación de un conjunto de aperturas o huecos a través de los cuales pasa la radiación. La planificación del tratamiento y su posterior aplicación exige la determinación tanto de la forma de las aperturas del MLC, como de los tiempos de exposición (en Unidades de Monitor UM) que cada apertura debe permanecer abierta, siendo ambos aspectos clave para obtener tratamientos de calidad.

En general, existen dos posibles planteamientos para la planificación de radioterapia de Intensidad Modulada: métodos basados en la determinación previa de las aportaciones de cada haz o fluencias (*Fluence Map Optimization* o FMO) y métodos que permiten obtener directamente las aperturas y los tiempos de exposición asociados a cada apertura (*Direct Aperture Optimization* o **DAO**) (ver Figura 1). Cada planteamiento tiene sus ventajas e inconvenientes inherentes [1] [2] [3].

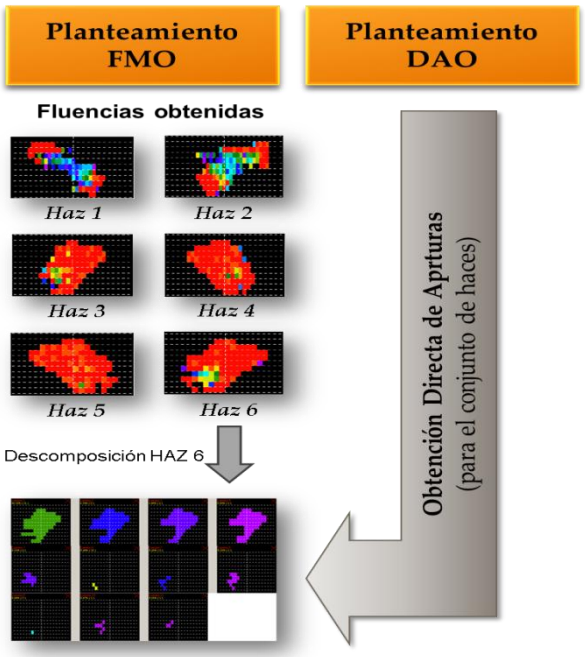

Figura 1. Ejemplo de planteamientos FMO y DAO en IMRT.

Durante la última década, se ha producido una gran evolución y avance tanto en la propia técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), como en los procedimientos utilizados en su planificación y su desarrollo. Aun con todo ello, en muchas ocasiones, los tiempos de exposición y el número de aperturas resultantes del proceso de planificación para diversos tipos de cáncer son muy elevados. Esto impide llevar a la práctica clínica muchos tratamientos y dificulta el proceso de verificación y validación física de los tratamientos.

Por otro lado, cuanto mayor es el tiempo de exposición a la radiación en un tratamiento, mayor es también la probabilidad de sufrir cánceres inducidos a largo plazo. Además, dado que el paciente puede moverse durante la administración del tratamiento, cuanto mayor sea también el tiempo de exposición a la radiación, más posibilidades hay de que se produzcan imprecisiones espaciales de la radiación administrada.

En este trabajo se propone el uso de un método numérico heurístico (*Simulated Annealing*) para el ajuste de aperturas, combinado con un método analítico de optimización condicionada (*Active Set*) basado en gradiente para la obtención de los tiempos de las aperturas, expresados en unidades de monitor UM.

El objetivo es el desarrollo de un procedimiento capaz de generar tratamientos de radioterapia de calidad con un número restringido de aperturas y un número mínimo de unidades de monitor.

2. Planteamiento del problema IMRT

El problema IMRT se plantea para la obtención de un tratamiento óptimo formado por el conjunto de aperturas y tiempos de exposición (unidades de monitor) asociados a cada apertura. La eliminación total del tumor exige el cumplimiento de unas determinadas especificaciones dosimétricas prefijadas de antemano por el especialista médico. De este modo, el tratamiento planificado debe cumplir una serie de restricciones impuestas por el radioterapeuta: sobre la región tumoral o C*linical Target Volume* (CTV), debe aplicarse un determinado nivel de dosis (expresado en Gray). Y sobre los órganos sanos adyacentes u *Organ At Risk* (OAR) no se deben sobrepasar determinados niveles de dosis para que no queden dañadas sus funciones vitales.

El planteamiento y resolución por medio de técnicas **FMO** permite incorporar restricciones dosimétricas al considerar métodos de optimización condicionada, teniendo en cuenta a los OAR. Pero debido a la elevada complejidad de algunos tipos de cánceres, pueden dar lugar a tratamientos con un gran número de aperturas y con elevados tiempos de exposición, los cuales no resultan administrables clínicamente.

Por contrapartida, el planteamiento medio de técnicas **DAO** permite obtener de forma directa las aperturas y tiempos de exposición, siendo las variables del problema las posiciones de las láminas del colimador multiláminas MLC y los tiempos de exposición. Su utilización tiene la ventaja de permitir **prefijar a priori el número de etapas** o aperturas del tratamiento, pero pueden aparecer graves problemas de convergencia, de modo que los resultados del tratamiento dependen en gran medida de la elección adecuada de un gran número de parámetros.

Con todo ello, en este trabajo se plantea la utilización combinada de métodos heurísticos de *Simulated Annealing* para la obtención de las aperturas del sistema colimador y el empleo de métodos analíticos basados en gradiente para el cálculo de los tiempos de exposición o unidades de monitor, según se explica en los siguientes apartados.

2.1. DAO basado en S*imulated Annealing*

Las técnicas DAO tienen su base en algoritmos de optimización de tipo heurístico, tales como algoritmos genéticos [4] o *Simulated Annealing* [5], que son capaces de escapar de óptimos locales.

Los algoritmos de basados en *Simulated Annealing* consideran como punto de partida una semilla inicial (aperturas y tiempos de exposición) y evolucionan proponiendo cambios pseudoaleatorios sobre dichas variables (posiciones de las láminas y valores de los tiempos). De este modo, tras cada propuesta de cambio se evalúa el tratamiento de radioterapia en base al valor de una función objetivo, y el cambio será aceptado o rechazado según los siguientes criterios:

- Todo cambio a mejor configuración es aceptado.
- Un cambio a peor configuración es aceptado según una probabilidad *P*:

$$P[\delta E] = e^{-\delta E/kT}$$

$$\delta E = \delta E_{prueba} - \delta E_{solución_actual}$$

  donde δE es el incremento de energía, k es la constante de *Boltzmann* y T es la temperatura actual de enfriamiento. Según avanza el algoritmo, la probabilidad de aceptación P se va reduciendo.
- La velocidad a la que se reduce P la impone la temperatura T, normalmente de acuerdo a un esquema de tipo exponencial:

$$\boldsymbol{T(n) = e^{-\propto n} \cdot T_0}$$

  donde α es un parámetro que escala la temperatura de acuerdo al número n actual de iteraciones.

Cuando se propone un cambio o modificación sobre una determinada lámina del colimador MLC, también se sigue un esquema de enfriamiento, similar al de la probabilidad de aceptación, para seleccionar la distancia de movimiento en el salto de la lámina. Así, la magnitud del salto se decide de forma pseudoaleatoria con una distribución de probabilidad gaussiana definida por una anchura que sigue un esquema de enfriamiento:

$$\sigma = 1 + (A-1)e^{-log(n_{succ}+1)/T_0^{step}}$$

donde σ es la desviación típica de la función de distribución de probabilidad gaussiana, A el factor de desviación típica inicial, n_{succ} el número de iteraciones actual y T_D^{step} la temperatura de enfriamiento.

La nueva posición de la lámina será la que proponga el esquema de enfriamiento aplicado (Figura 2) al situar el extremo de la lámina que se está optimizando en el centro de la función gaussiana. A su vez, la proposición de cambios sobre los tiempos de exposición en los métodos DAO sigue una pauta similar a la de las láminas.

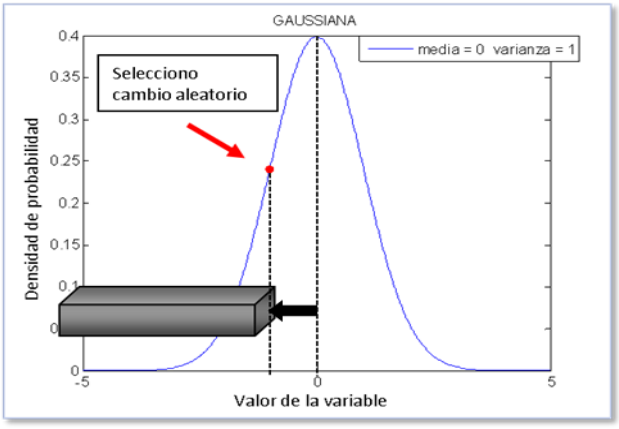

Figura 2. Nueva posición de lámina según Simulated Annealing.

En todo este proceso es determinante para obtener unos resultados válidos tanto la elección de las aperturas y tiempos de exposición asociados que sirven como semilla del algoritmo, como de otros parámetros relacionados con el propio algoritmo (temperatura de enfriamiento, parámetro α, etc).

2.2. Propuesta de inicialización del nuevo algoritmo

Las técnicas DAO permiten fijar a priori el número de etapas de radioterapia. Como se ha mencionado antes, entre otros parámetros es preciso fijar una semilla inicial del algoritmo, constituida por un conjunto de aperturas y tiempos de exposición iniciales. Los resultados obtenidos son muy sensibles a dicha elección. Habitualmente se considera la proyección o *Beam Eye of View* (BEV) de la silueta del tumor (CTV) sobre el plano del colimador para cada haz determinado. Esta elección en ocasiones dificulta la convergencia del proceso. En este trabajo, se propone como novedad considerar los resultados procedentes de una planificación previa basada en FMO [6], y de aplicar una descomposición MLC con un número limitado de etapas [7]. Para evitar la posible degradación del tratamiento al considerar un límite de segmentos, el nuevo procedimiento propone cambios *(Simulated Annealing*) tanto en las posiciones de las láminas del colimador que conforman las etapas o aperturas iniciales, como en los tiempos de exposición o Unidades de Monitor asociadas (*Active Set*).

Gracias a los procedimientos aplicados en este nuevo método, se consigue igualar la calidad dosimétrica del tratamiento inicial equivalente compuesto por un elevado número de etapas, pero habiendo reducido su número.

2.3. Convergencia del algoritmo

Las métodos utilizados en planteamientos de tipo DAO proponen cambios pseudoaleatorios tanto en la posiciones de las láminas que conforman las aperturas como en los tiempos de exposición asociados. Se ha observado que la contribución o importancia de uno u otro tipo de cambio sobre la dosis no es del mismo orden de magnitud. Normalmente, una modificación del tiempo de exposición tiene un efecto más notable sobre la dosis que un cambio sobre una determinada lámina del colimador. Se precisa que tras una propuesta aceptada de un cambio en el tiempo de exposición se produzca un número apreciable de cambios aceptados sobre las láminas como para adaptarse al cambio anterior. Esta es una de las razones que provoca que el algoritmo pierda su capacidad de convergencia hacia la solución óptima.

En ese sentido, la nueva propuesta realizada en este trabajo se basa en separar la optimización de las posiciones de las láminas y la optimización de los tiempos de exposición. En un primer paso, mediante un método heurístico de *Simulated Annealing* se optimizan las posiciones de las láminas, considerando fijos los tiempos de exposición. A continuación, tras el ajuste del conjunto de aperturas se propone el empleo de un método analítico de optimización condicionada para llevar a cabo la optimización global de los tiempos de exposición, considerando fijas las posiciones de las láminas o aperturas. El proceso se repite en bucle hasta alcanzar el tratamiento óptimo según las prescripciones de dosis impuestas por el médico en forma de histograma.

2.4. Función objetivo y restricciones

El procedimiento propuesto en este trabajo consta de tres bloques principales de optimización:

- Generación de un tratamiento semilla (aperturas y tiempos de exposición) mediante método tipo FMO.
- Optimización directa de las aperturas mediante un método heurístico de tipo *Simulated Annealing*.
- Replanteamiento del problema y optimización de los tiempos de exposición (unidades de monitor) mediante un método *Active Set* analítico de optimización condicionada.

Es conveniente señalar que para asegurar la convergencia del método de optimización global propuesto es adecuado considerar el mismo tipo de función objetivo en el planteamiento heurístico de *Simulated Annealing* y en el *Active Set* considerado para la optimización analítica de los tiempos de exposición asociados.

Para compatibilizar ambos tipos de métodos se ha planteado la construcción de la función auxiliar de Lagrange y el empleo de los multiplicadores de Lagrange, de cara a transformar el problema de optimización con restricciones en uno equivalente sin restricciones [8].

3. Resultados

Los resultados que se presentan en este apartado han sido obtenidos en modo simulación sobre un caso real de cáncer de próstata. En este caso, la próstata es el tumor o volumen objetivo a radiar (CTV), mientras que el recto (OAR1) y la vejiga (OAR2) son los órganos de riesgo sanos adyacentes que deben cumplir las especificaciones dosimétricas establecidas por el especialista.

El éxito del tratamiento exige el cumplimiento de las especificaciones dosimétricas fijadas por el médico. Estas especificaciones y la calidad clínica de un tratamiento vienen dadas en forma de histogramas dosis-volumen, donde se representa la cantidad de dosis administrada para cada porcentaje del volumen de los órganos. En el caso de los CTV, la situación óptima sería aquella en la que el 100% de la dosis prescrita se administrara sobre el 100% del volumen tumoral. En la práctica se persigue aproximarse lo más posible a ese valor ideal, dentro de unos ciertos márgenes (± 10%). Para los órganos sanos adyacentes u OAR, la dosis administrada debe quedar por debajo del histograma prescrito por el médico para evitar dañarlos. Con este propósito, se imponen unos límites máximos de dosis para distintos porcentajes de volumen, y siempre que estos límites no sean sobrepasados, el OAR es capaz de regenerarse.

Los criterios y especificaciones dosimétricas impuestas por el especialista médico en el caso analizado para los distintos órganos involucrados, se muestran directamente (trazo escalonado discontinuo) en los histogramas presentados en la Figura 3. La dosis prescrita para el CTV es de 78 Gy.

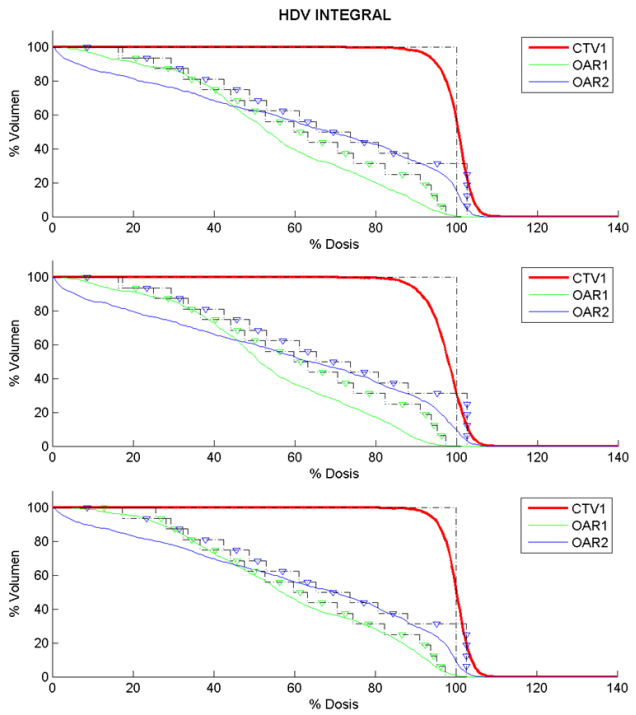

Figura 3. Histogramas Dosis-Volumen en formato integral.

Asimismo, en las Figura 3a (superior), 3b y 3c (inferior) se muestran los histogramas dosis-volumen (HDV) obtenidos para los siguientes casos:

- Planificación obtenida con planteamiento *Fluence Map Optimization* (FMO) original, no administrable clínicamente debido al número de aperturas resultante (116 aperturas) (Figura 3a).
- Planificación obtenida con planteamiento FMO, incluyendo descomposición MLC, prefijando el número de segmentos, donde se aprecia una pérdida de la calidad dosimétrica del tratamiento (Figura 3b).
- Planificación obtenida con el nuevo planteamiento propuesto en este trabajo, al considerar nueva inicialización de segmentos y aplicando métodos independientes combinados para el ajuste de aperturas y tiempos de exposición (Figura 3c).

En la Figura 3c, se aprecia que la calidad dosimétrica obtenida para el CTV con el nuevo planteamiento es comparable a la obtenida con un planteamiento de tipo FMO (Figura 3a), cumpliéndose también las restricciones para los OAR. La principal diferencia radica en el número de segmentos (aperturas) y los tiempos de exposición (Unidades de Monitor) obtenidos con uno y otro procedimiento, de modo que al considerar el nuevo procedimiento propuesto se reduce tanto el número de etapas como la duración medida en Unidades de Monitor, tal como se muestran en los resultados de la Tabla 1.

	Plan. FMO	**Plan. FMO limitada**	**Nuevo método**
Nº segmentos	116	47	47
Nº U.M.	123	109	115

Tabla 1. Nº total de segmentos y U.M para los planteamientos.

4. Conclusiones

El procedimiento de optimización propuesto en este trabajo obtiene tratamientos de radioterapia con una calidad dosimétrica comparable a las de las técnicas FMO, pero reduciendo el número de segmentos y los tiempos de exposición. Esto repercute en un **menor tiempo invertido** en la administración de un tratamiento, una **mejora clínica** al disminuir la probabilidad de inducir cánceres secundarios, así como una **reducción de las demoras** de los pacientes en lista de espera.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido ayuda financiera del Programa de Investigación en Salud del Ministerio de Ciencia e Innovación (España), Proyecto PI11/01274. Asimismo, el autor principal del trabajo quiere agradecer la concesión de una beca de investigación por el Gobierno de Aragón (ref. B059/13).

Referencias

[1] C. Men, H. E. Romeijn, Z. C. Taskm y J. F. Dempsey, «An exact approach to direct aperture optimization in IMRT treatment planning» *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, pp. 7333-7352, 2007.

[2] D. M. Aleman, D. Glaser, H. E. Romeijn y J. F. Dempsey, «Interior point algorithms: guaranteed optimality for fluence map optimization in IMRT» *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, pp. 5467-5482, 2010.

[3] F. García y J. V. Roselló, «¿Es la planificación inversa la única opción de futuro en los tratamientos de modulación de intensidad?» *Rev. Fis. Med.*, vol. 12, nº 1, pp. 49-52, 2011.

[4] A. Cassioli y J. Unkelbach, «Aperture shapw optimization for IMRT treatment planning» *Phys. Med. Biol.*, nº 58, pp. 301-308, 2013.

[5] Y. Liang, H. Xu, J. Yao, Z. Li y W. Chen, «Four-dimensional intensity-modulated radiotherapy planning for dynamic multileaf collimator tracking radiotherapy» *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 74, nº 1, pp. 266-274, 2009.

[6] J. Artacho, M. Nasarre, E. Bernués y S. Cruz, «A feasible application of constrained optimization in the IMRT system» *IEEE T Bio-Med Eng*, vol. 3, nº 54, pp. 370-379, 2007.

[7] X. Mellado, J. Artacho, M. Hernández, S. Cruz y E. Millán, «Fixed number of segments in unidirectional decompositions of fluence matrices for step- and -shoot IMRT» *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, 2011.

[8] S. Breedveld, P. R. M. Storchi y B. J. M. Heijmen, «The equivalence of multi-criteria methods for radiotherapy plan optimization» *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, pp. 7199-7209, 2009.