

Trabajo Fin de Máster

Generación Directa de Segmentos en Técnicas Avanzadas de Radioterapia para Facilitar la Validación Clínica de los Tratamientos

Autor/es

Javier Sanjuán Almería

Director/es

Juan Manuel Artacho Terrer

Escuela de Ingeniería y Arquitectura. Universidad de Zaragoza
2013

Agradecimientos

A todos esos amigos con los que he pasado grandes momentos que jamás olvidaré.

A toda mi familia, que siempre ha sabido cómo apoyarme.

A Juan Manuel, que sin su inestimable ayuda esto no podría haber sido posible.

Generación Directa de Segmentos en Técnicas Avanzadas de Radioterapia para Facilitar la Validación Clínica de los Tratamientos

RESUMEN

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**, ya sea como tratamiento único o formando parte de un tratamiento combinado con otros. La radioterapia es una técnica basada en el suministro de radiaciones ionizantes que destruyen selectivamente las células cancerosas. Es importante indicar que para no provocar daños colaterales en tejidos sanos adyacentes, la radiación ha de ser cuidadosamente planificada y administrada.

Los nuevos tratamientos en radioterapia basados en Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) proporcionan unas distribuciones de dosis muy precisas en el tejido radiado utilizando un conjunto de haces de intensidad variable. Esto es posible gracias a que permiten modular la sección de los haces de radiación al emplear un colimador multiláminas MLC, desde el cual se generan una serie de aperturas o huecos por donde la radiación puede pasar. Esta técnica permite **concentrar la radiación en los tejidos cancerosos y minimizar la dosis que reciben los tejidos sanos colindantes**.

Para obtener las planificaciones radioterápicas es necesario resolver un problema matemático con el objetivo de obtener la combinación óptima de tiempos de exposición y aperturas del sistema MLC. En general, existen dos estrategias diferentes: técnicas basadas en la determinación previa de las aportaciones de cada haz (Fluence Map Optimization o FMO) y técnicas que obtienen directamente las aperturas y tiempos de exposición (Direct Aperture Optimization o DAO). Por lo general, las técnicas FMO proporcionan tratamientos dosimétricamente óptimos, pero que no pueden llevarse a la práctica clínica debido al gran número de etapas de radioterapia que requieren. Las técnicas DAO permiten encontrar tratamientos con un número controlado de etapas, pero como inconveniente deben garantizar la convergencia en los resultados de la planificación, así como la calidad de los tratamientos, ya que puede verse comprometida debido a la gran cantidad de parámetros que aparecen en dichos procesos.

Este trabajo se basa en el estudio de las técnicas DAO, prestando especial interés en la elección de parámetros, ya que se ha visto que los tratamientos que permite calcular tienen **una muy alta influencia de los parámetros iniciales de los que parte**. El objetivo principal del presente trabajo ha sido la **comprensión de dicha dependencia**, para poder desarrollar un algoritmo basado en técnicas DAO más robusto, con una menor dependencia y una mayor capacidad de adaptación a cualquier caso clínico. Para ello, se ha desarrollado un sistema de monitorización que incluye el control en tiempo real de diversos parámetros y que facilita la comprensión del proceso.

Tras un análisis detallado de la problemática existente se han propuesto nuevas mejoras para hacer más robustos, eficientes y universales a los algoritmos de tipo DAO.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. El cáncer y su tratamiento	1
1.2. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)	3
1.3. Motivación y objetivos	6
1.4. Estado del arte	7
1.5. Estructura de esta memoria	8
2. Proceso IMRT. FMO vs DAO	9
2.1. Planteamiento del Problema IMRT	9
2.2. Objetivos del Problema	10
2.3. Métodos de Optimización	11
2.3.1. Planificación con técnicas FMO	12
2.3.2. Planificación con técnicas DAO	12
3. Optimización en IMRT con DAO	15
3.1. Técnicas de Optimización con DAO	15
3.2. Parámetros Iniciales de configuración de <i>Simulated Annealing</i>	16
3.2.1. Parámetros del Caso Clínico. Función Objetivo.	16
3.2.2. Parámetros del Algoritmo de Optimización: <i>Simulated Annealing</i>	17
3.2.3. Parámetros de Control de las Etapas de Radioterapia.	18
3.3. Monitorización y Control del Algoritmo de Optimización	19
3.3.1. Evolución de las etapas de radioterapia	19
3.3.2. Evolución del HDV	22
3.3.3. Interfaz de control en tiempo real	24
3.4. Problemas Encontrados y Propuesta de Soluciones	25
3.4.1. Control de la Regularidad dentro de la Función Objetivo	25
3.4.2. <i>Simulated Annealing</i> en Tiempos de Exposición	28
3.4.3. Equilibrado de Tipos de Cambios Propuestos	28
4. Resultados	31
4.1. Presentación del Caso Clínico	31
4.2. Optimización con Compacidad y <i>Simulated Annealing</i> en los Tiempos de Exposición	34
4.3. Propuesta de Cambios en Láminas Inteligente	37
5. Prácticas en Centro Médico	41
5.1. Planificación de un Tratamiento	41
5.2. Verificación de la Planificación	42

5.3. Administración del Tratamiento	43
6. Conclusiones y Líneas Futuras	47
6.1. Conclusiones	47
6.2. Líneas Futuras	49
Bibliografía	51

Lista de Figuras

1.1. Estructura de un cromosoma.	1
1.2. División de células sanas (arriba) y células cancerosas (abajo).	2
1.3. Daños estructurales en moléculas de ADN.	4
1.4. Acelerador lineal empleado en radioterapia.	4
1.5. Sistema colimador multiláminas.	5
2.1. Modelado del haz en celdas, de los órganos en vóxeles y de la distribución de la dosis según el modelo de <i>Pencil Beam</i>	9
2.2. Obtención de etapas administrables. Ejemplo próstata con 6 haces.	11
2.3. Codificación de la posición de las láminas.	13
3.1. Límites según componente conexa extendida y según segmento extendido.	20
3.2. Vídeo evolución de las etapas de radioterapia. Planificación 1. Cambio sobre peso propuesto en etapa 4 del haz 2.	22
3.3. Vídeo evolución del HDV. Planificación 1. Cambio sobre peso propuesto en etapa 4 del haz 2.	23
3.4. Captura de la interfaz de control de DAO.	24
3.5. Haz a 180 grados. Próstata en amarillo, vejiga en azul y recto en marrón.	26
3.6. Inicialización de la apertura con la silueta del BEV del CTV.	27
3.7. Inicialización con dos aperturas esquivando al recto.	27
3.8. Propuesta de cambio en tiempo de exposición elevado.	28
3.9. Propuesta de cambio en lámina elevado.	29
3.10. Diagrama de flujo de la propuesta de tipo de cambio.	30
4.1. Proyección de los órganos sobre el plano de isocentro de todos los haces. Puede verse la próstata en rojo, la vejiga en azul y el recto en marrón.	32
4.2. Aperturas y tiempos de exposición iniciales de los 5 haces de la planificación.	33
4.3. Etapas de radioterapia óptimas obtenidas con el algoritmo DAO. El control de la regularidad ha sido interno a la función objetivo.	34
4.4. Evolución de la función objetivo y de la óptima en cada momento.	35
4.5. Evolución de los términos de la función objetivo expresados como áreas.	36
4.6. Evolución del término de la función objetivo referente a la regularidad de las aperturas.	36
4.7. Aperturas de una planificación intermedia del algoritmo DAO. Las aperturas son poco regulares.	37
4.8. Histograma Dosis-Volumen.	38

4.9. Fotograma del vídeo de evolución del HDV. Propuesta de cambio en las láminas de la etapa 5 del haz 3.	39
4.10. Fotograma del vídeo de evolución del HDV. Propuesta de cambio en el tiempo de exposición de la etapa 2 del haz 3.	40
5.1. Maniquí relleno de bloques de agua sólida que permiten dejar un hueco en aquél punto en el que se quiere añadir una sonda de medición.	43
5.2. Acelerador lineal Oncor 6MW del Hospital Clínico Lozano Blesa. Dispositivo EPID resaltado en rojo.	44
5.3. Dispositivo MatriXX empleado en el Hospital Clínico Lozano Blesa.	45
5.4. Dispositivo MatriXX introducido dentro del cuerpo de un maniquí de agua sólida.	45

Lista de Tablas

Glosario de Siglas

BEV:	<i>Beam Eye of View</i>
CTV:	<i>Clinical Target Volume</i>
DAO:	<i>Direct Aperture Optimization</i>
EPID:	<i>Electronic portal imaging device</i>
FMO:	<i>Fluence Map Optimization</i>
HDV:	Histograma Dosis-Volumen
IMRT:	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
MLC:	<i>Multi-Leaf Collimator</i>
OAR:	<i>Organ at Risk</i>
PCRT:	Planificación Computarizada para Radioterapia
PTV:	<i>Planning Target Volume</i>
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
TAC:	Tomografía Axial Computarizada
UM:	Unidades de Monitor

Capítulo 1

Introducción

1.1. El cáncer y su tratamiento

El cáncer es un conjunto de enfermedades que afectan a distintas partes del cuerpo humano, con características muy diferentes entre sí pero todas ellas causadas por la división incontrolada de células defectuosas con la capacidad de propagarse.

La mayoría de las células del cuerpo humano tienen la capacidad de dividirse para remplazar a las defectuosas ya envejecidas. La división celular comienza con la duplicación de la molécula de ADN, donde una serie de enzimas separan la doble hélice de ADN y van añadiendo nucleótidos a cada hebra hasta sintetizar dos dobles hélices con la misma información genética. La larga cadena que es la doble hélice de ADN y que es compactada en forma de cromosoma, se compone de dos tipos de ADN: codificante, con información genética; y no codificante, que da estructura y protección a la molécula de ADN.

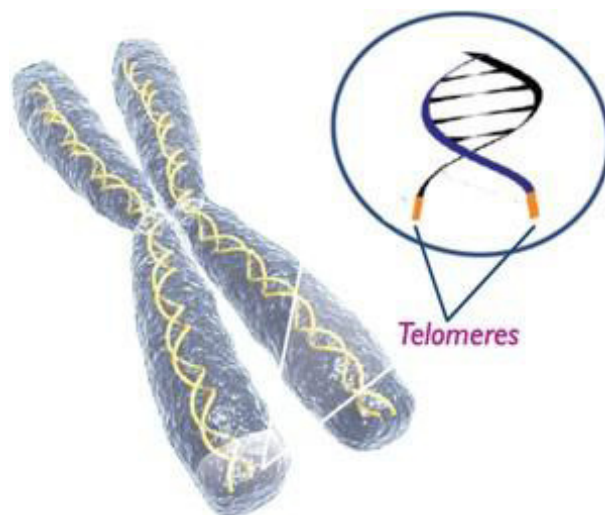


Figura 1.1: Estructura de un cromosoma.

Los telómeros son una parte del ADN no codificante que tienen como función mantener la integridad de las terminaciones de los cromosomas (ver Figura 1.1), impidiendo que estos

se enmarañen y adhieran unos con otros. Consisten en una secuencia de bases nitrogenadas repetida miles de veces. Cuando se produce la duplicación del ADN se produce un acortamiento del telómero, debido a la estructura molecular del cromosoma y a cómo trabajan las enzimas. Cuando una célula ha pasado por muchos procesos de duplicación, el telómero desaparece y con ello la protección de la molécula de ADN, provocando que la célula defectuosa ya no sea capaz de seguir duplicándose. Gracias a estos mecanismos naturales de autodestrucción controlada de la célula o apoptosis (ver Figura 1.2 superior), se evita que una célula vieja defectuosa siga replicándose y propagando material genético dañado a células descendientes.

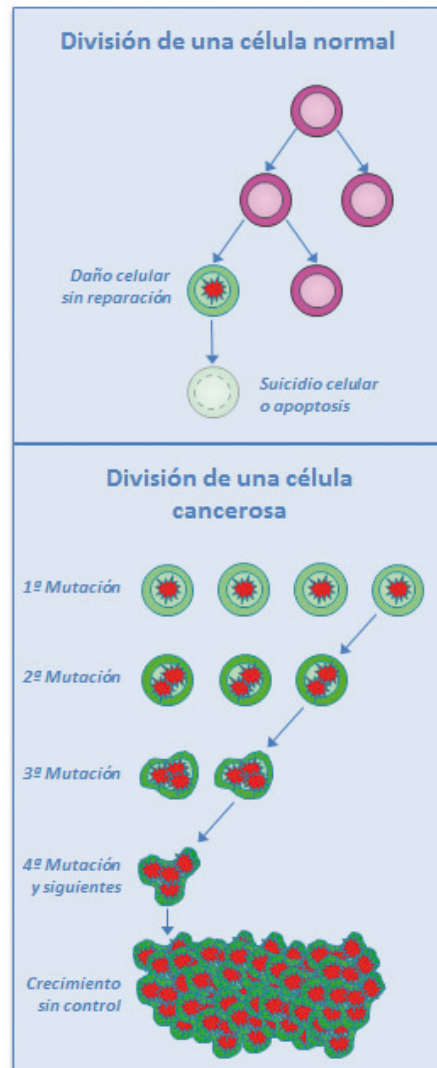


Figura 1.2: División de células sanas (arriba) y células cancerosas (abajo).

La presencia o efecto de algunos agentes (tabaco, dieta, radiación ionizante, virus, etc.) o ciertas mutaciones genéticas hereditarias son capaces de alterar la estructura genética del ADN y afectar al funcionamiento normal de las células. Cuando el daño afecta a genes responsables de la división celular, a genes encargados de la reparación del ADN en la duplicación, a genes que codifican la información para la autodestrucción celular controlada, o a genes supresores de

tumores se combinan varios elementos que favorecen la inmortalización de la célula. La presencia de la telomerasa (enzima capaz de alargar los telómeros), la supresión de un gen inhibidor de tumores y la de genes reparadores del ADN provocan que la célula sea capaz de seguir replicándose indefinidamente y que propague el material genético defectuoso a células descendientes (ver Figura 1.2 inferior). La mutación sufrida es mayor cuantas más generaciones celulares hay. Cuando el daño es considerable y abarca un conjunto de células se ha generado un tumor. Y si además las células del tumor son capaces de extenderse a otros tejidos sanos y propagar su material genético dañado entonces estaremos hablando de un cáncer.

Según un informe de Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [1], en el año 2007 en España el cáncer es la principal causa de muerte en hombres (31 %) y la segunda en mujeres (20 %). La incidencia global de cáncer está aumentando, pero gracias a los avances en detección y a la evolución de las técnicas empleadas en los tratamientos, en la última década la tasa de mortalidad por cáncer ha ido descendiendo a una media del 1,3 % anual en hombres, y del 1 % anual en mujeres. Por ello, resulta de gran interés social la investigación y desarrollo de métodos y técnicas para la mejora de los tratamientos.

Entre los tratamientos más comunes se encuentran la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Comúnmente suelen emplearse de forma conjunta:

1. La **cirugía** se aplica en casos de tumores muy localizados y poco extendidos para realizar su extirpación, pudiendo en ocasiones significar una eliminación de tejido sano adyacente. También es empleada como ayuda en el diagnóstico y estudio de la extensión de la enfermedad.
2. La **quimioterapia** consiste en la administración de fármacos para la destrucción de las células que componen el tumor. Su empleo se limita a casos en los que las células defectuosas se diferencian mucho de las de los tejidos u órganos sanos cercanos, ya que el fármaco podría dañarlos. El tratamiento dura varios días y provoca ciertos efectos secundarios que dependen del tipo de tumor y fármaco empleado, y pueden llegar a ser importantes.
3. La **radioterapia** se basa en la administración de radiación empleando rayos X, rayos gamma, electrones, protones o núcleos atómicos a las células cancerosas para provocar daños estructurales en sus cadenas de ADN que impidan la propagación del material genético dañado (ver Figura 1.3).

Este proyecto se centra en los tratamientos de radioterapia. Los fundamentos de la radioterapia determinan que todas las células que reciben radiación sufren daños, pero las células sanas tienen una capacidad de reparación más eficiente que las cancerosas al replicarse más lentamente y tener activos los mecanismos de control que evitan la duplicación incontrolada. Esto se cumple sólo cuando la radiación que reciben las células sanas no sobrepasa determinado nivel. Los daños estructurales en las células les impiden seguir dividiéndose con normalidad, lo cual conlleva a una reducción total o parcial del tumor. Siempre se buscará un tratamiento efectivo que minimice el daño a órganos o tejidos sanos.

1.2. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

La radiación como medio para combatir el cáncer se ha estado empleando desde mediados del siglo XX, aunque las técnicas han ido evolucionando. Inicialmente, la detección del tumor se



Figura 1.3: Daños estructurales en moléculas de ADN.

realizaba mediante imágenes utilizando radiografías simples 2D, y la administración de la dosis se hacía a través de un único haz plano que no permitía diferenciar entre tejido sano y tumor. Con la aparición de los aceleradores lineales de partículas la detección del tumor se empieza a efectuar mediante imágenes 3D de tipo TAC (Tomografía Axial Computarizada). A finales del siglo XX surge la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). Esta técnica permite ajustar la dosis a la forma tridimensional del tumor a la vez que se minimiza en los tejidos u órganos sanos adyacentes. La radiación recibida por las células es siempre aditiva, permitiendo que los tratamientos se administren de forma secuencial en varias sesiones. En la radioterapia se utiliza un acelerador lineal como el de la Figura 1.4, que posee un brazo emisor móvil capaz de radiar al paciente con haces de potencia controlada desde varios ángulos.



Figura 1.4: Acelerador lineal empleado en radioterapia.

El resultado final es similar al que se hubiera obtenido si se radiase de forma simultánea. Además, en la salida del emisor de radiación hay un colimador multiláminas MLC (ver Figura 1.5,

cuyas láminas móviles de tungsteno permiten dar forma al haz de radiación, quedando atenuado en un factor 100 aproximadamente en aquellos puntos con láminas cerradas.



Figura 1.5: Sistema colimador multiláminas.

Con este sistema se puede modular la sección del haz y ajustarlo a la forma del tumor a la vez que se esquivan los órganos sanos adyacentes.

La planificación de radioterapia es personalizada para cada paciente, e incluye las siguientes fases:

1. Delimitación tanto de los órganos a tratar como de los órganos de riesgo. Esto exige la adquisición y tratamiento de imágenes médicas (TAC).
2. Establecimiento de especificaciones de dosis y elección de los distintos parámetros de la planificación, número de haces y posición de los mismos, todo ello en función del tipo de cáncer y de sus características.
3. Planificación propiamente dicha, con el objetivo de obtener el conjunto de aperturas por haz y los tiempos de exposición de cada una de ellas.
4. Verificación experimental o proceso de validación clínica.

Conviene destacar la importancia que tiene el proceso de planificación y verificación del tratamiento, ya que es fundamental el cumplimiento de las especificaciones de dosis para que el tratamiento sea efectivo. También debe ser viable de llevarlo a la práctica clínica, de tal modo que los tiempos de administración del tratamiento sean asumibles. Y además hay que asegurarse de que el tratamiento es válido y seguro.

Existen dos planteamientos distintos al problema de planificación del tratamiento:

1. **Técnicas FMO (*Fluence Map Optimization*)**, basadas en la obtención previa de los mapas de intensidad que debe aportar cada haz, lo que exige el planteamiento y resolución de un complejo problema inverso matemático. Como la intensidad de radiación que emite el acelerador es constante y uniforme es necesario descomponer posteriormente las matrices

de fluencia o aportaciones del haz en una combinación lineal de etapas administrables por el sistema: aperturas de las láminas del MLC y tiempos de exposición asociados a cada apertura.

2. **Técnicas DAO (*Direct Aperture Optimization*)**, cuyo objetivo es obtener directamente las aperturas o segmentos del tratamiento, así como los tiempos de exposición asociados. Su planteamiento exige la selección previa de un conjunto de parámetros, de modo que su correcta elección resulta fundamental para obtener resultados satisfactorios.

Cada una de las etapas obtenidas por cualquiera de los dos planteamientos se traducirá en una sesión de radioterapia que recibirá el paciente, y deberá minimizarse, tanto para reducir las listas de espera en el uso del acelerador, como para conseguir unos tratamientos finales que se adapten bien al modelo utilizado y que no perjudiquen al paciente.

1.3. Motivación y objetivos

El planteamiento del problema de planificación de radioterapia IMRT exige el establecimiento previo de modelos de radiación. Estos modelos traducen adecuadamente las relaciones entre las aportaciones de los haces y la dosis que llega al paciente, pero no pueden incluir aspectos dosimétricos intrínsecos a la administración del tratamiento tales como:

1. **Emisión de neutrones:** Aceleradores lineales de mucha potencia generan neutrones que son recibidos por el paciente y ocasionan daños celulares. No se tienen en cuenta en el modelo de radiación, por lo que para evitarlos, **no se usan aceleradores de más de 6MW**.
2. **Radiación de fuga no focalizada:** Aunque se tienen en cuenta unos modelos de radiación bastante realistas, no toda la dosis que reciben las células es considerada. La radiación aplicada tiene un efecto “abanico”, y no entra totalmente en el modelo de radiación. Esta dosis extra que reciben las células puede provocar cánceres secundarios. Para minimizar esta radiación indeseada, es necesario que **los tratamientos sean de pocas etapas y de poca duración por etapa**. Además, tratamientos de poca duración también ayudan a reducir las listas de espera en el uso del acelerador.
3. **El paciente se mueve y su fisiología cambia cada día:** La planificación con IMRT se hace sobre unas imágenes TAC del paciente obtenidas en un momento concreto. Cuando el paciente recibe el tratamiento, sus órganos no tienen por qué encontrarse exactamente en el mismo lugar, y durante la administración de la radiación, el paciente puede moverse. Esto conlleva a que la distribución tridimensional de la dosis final no sea la planificada. Para minimizar este efecto, también se exigen **tratamientos de pocas etapas de poca duración por etapa**, y también **aperturas no muy grandes que provocan mucha dispersión**. No se aconsejan tampoco aperturas muy pequeñas, pues provocan mucha incertidumbre en la dosis.
4. **Efecto *tongue & groove*:** Las láminas del MLC están machihembradas y se desplazan unas sobre otras como si estuvieran en raíles. El modelo de radiación considera a las láminas con un grosor constante, lo cual provoca una atenuación también constante en

las zonas bloqueadas por la lámina. Pero en las zonas machihembradas el modelo sólo es correcto en aquellas láminas que encajan. Cuando una apertura es poco regular (tiene láminas en posiciones muy lejanas a las inmediatamente cercanas) hay mucha área con atenuación distinta a la considerada en el modelo. Para reducir este efecto indeseado **se exigen aperturas regulares, donde la distancia de las láminas con sus vecinas debe estar limitada.**

Dada la complejidad de las distribuciones de dosis requeridas para eliminar el tumor, los tiempos de exposición y el número de aperturas resultantes suelen ser elevados, lo que impide llevar a la práctica clínica muchos tratamientos. El radioterapeuta se ve obligado a modificar el tratamiento final, provocando una pérdida en la calidad del mismo.

Las técnicas DAO, al poder elegir desde un principio el número de etapas que se desean por haz, pueden **proporcionar planificaciones clínicamente administrables.** Pero como inconveniente, **puede ser más complicado hacer cumplir las especificaciones dosimétricas debido a la gran cantidad de parámetros involucrados.**

En trabajos previos [2] [3] se ha visto que la eficacia de los resultados con técnicas DAO está muy influenciada por los valores de la inicialización y configuración de parámetros de control. Pero, aunque esto es vital, no es suficiente para conseguir resultados óptimos. Implementar un algoritmo DAO robusto, eficiente, y con alta capacidad de adaptación a cualquier caso clínico, requiere prestar especial atención a la forma en que dichos parámetros influyen en DAO, incluyendo aquellos que imponen restricciones sobre las planificaciones y los asociados al propio algoritmo de optimización.

El principal objetivo del presente trabajo es **el estudio y comprensión de la dependencia de DAO con el conjunto de parámetros de planificación al objeto de desarrollar un algoritmo robusto, eficiente y universal, con menor dependencia y capaz de proporcionar planificaciones de radioterapia que cumplan las especificaciones dosimétricas y sean viables de llevar a la práctica clínica.** Se ha realizado un estudio completo para comprender de qué forma influyen los distintos parámetros de la planificación y fruto de este estudio se han planteado y desarrollado una serie de estrategias que permiten encontrar eficientemente planificaciones de mejor calidad.

1.4. Estado del arte

El desarrollo del proyecto se ha realizado en lenguaje *Matlab*. El Hospital Clínico Universitario Lozano-Blesa de Zaragoza, lugar donde se han realizado las prácticas clínicas del presente TFM, emplea para la planificación de tratamientos el software PCRT (Planificación Computada para Radioterapia), desarrollado por Técnicas Radiofísicas S.L., con quien el grupo de trabajo mantiene una estrecha colaboración. Este software se ha empleado para trabajar con datos de pacientes reales del propio Hospital Clínico.

Este proyecto se enmarca dentro de la línea de investigación de aplicación de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) para el tratamiento de cáncer llevada a cabo dentro del grupo GTC del I3A.

1.5. Estructura de esta memoria

El resto de la presente memoria se compone de los siguientes apartados:

1. **CAPÍTULO 2. Proceso IMRT. FMO vs DAO:**

Breve introducción a la teoría del proceso de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y a los dos tipos de planteamientos: FMO y DAO.

2. **CAPÍTULO 3. Optimización en IMRT con DAO:**

Explicación del proceso de optimización con DAO y de los distintos tipos de parámetros asociados. Presentación de las técnicas de monitorización del algoritmo y de las técnicas implementadas para mejorarlo.

3. **CAPÍTULO 4. Resultados:**

Muestra de los resultados obtenidos incorporando las técnicas propuestas y desarrolladas en este trabajo.

4. **CAPÍTULO 5. Prácticas en Centro Médico:**

Exposición de los conceptos experimentales que se han adquirido en el Hospital Clínico Universitario Lozano-Blesa de Zaragoza.

5. **CAPÍTULO 6. Conclusiones y Líneas Futuras:**

Discusión sobre los objetivos del proyecto, los resultados obtenidos y el trabajo a realizar en futuras líneas de investigación.

Para facilitar la comprensión de la memoria, se incluyen los siguientes anexos:

1. **ANEXO A. Modelo de Radiación de *pencil beam*:**

Explicación del modelo físico utilizado para calcular las distribuciones de dosis.

2. **ANEXO B. Histogramas Dosis-Volumen:**

Descripción de los gráficos empleados por los radioterapeutas para comparar las distintas planificaciones.

3. **ANEXO C. Función Objetivo:**

Muestra en detalle de la función que se minimiza en DAO y que permite encontrar las mejores planificaciones radioterápicas.

4. **ANEXO D. Algoritmo *Simulated Annealing*:**

Explicación del algoritmo de optimización basado en *simulated annealing* empleado en el método DAO.

5. **ANEXO E. Interfaz de Control de DAO:**

Capturas de las distintas fases de la interfaz de control de DAO.

6. **ANEXO F. Capturas de los Vídeos de Monitorización:**

Capturas de los vídeos de monitorización que no se han incluido en la memoria.

Capítulo 2

Proceso IMRT. FMO vs DAO

2.1. Planteamiento del Problema IMRT

El objetivo principal de una planificación de Radioterapia de Intensidad Modulada IMRT es conseguir suministrar la dosis de radiación prescrita por el especialista médico (radioterapeuta) para el tumor evitando radiar a los órganos sanos por encima de los límites fijados. Al tumor se le conoce como CTV (*Clinical Target Volume*), y a los órganos de riesgo como OAR (*Organ At Risk*).

Los modelos aplicados para trabajar con los órganos y los haces de radiación se muestran en la Figura 2.1.

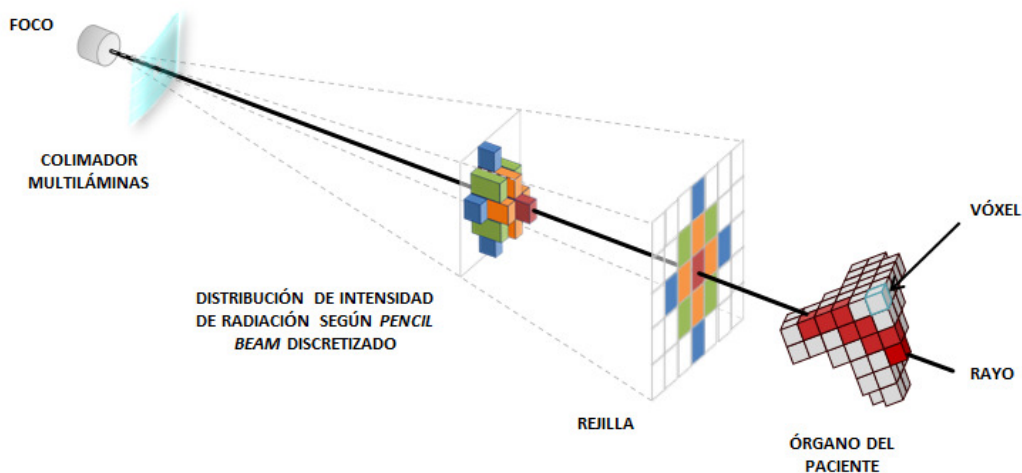


Figura 2.1: Modelado del haz en celdas, de los órganos en vóxeles y de la distribución de la dosis según el modelo de *Pencil Beam*.

El cálculo de la dosis que recibe un vóxel viene determinado por el modelo de radiación de *Pencil Beam*, (ver Anexo ??). Mediante este modelo de radiación, puede obtenerse **una expresión matricial que relaciona la dosis con las aportaciones de los haces** (Fórmula 2.1).

$$\begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ \vdots \\ d_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_{1,1} \cdot k_1 & p_{1,2} \cdot k_1 & \dots & p_{1,M} \cdot k_1 \\ p_{2,1} \cdot k_2 & p_{2,2} \cdot k_2 & \dots & p_{2,M} \cdot k_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{N,1} \cdot k_N & p_{N,2} \cdot k_N & \dots & p_{N,M} \cdot k_N \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \\ \vdots \\ w_M \end{bmatrix} \Rightarrow \overline{D_0}(w) = \overline{\overline{F}} \times \overline{w} \quad (2.1)$$

- d_i son las dosis que reciben los N vóxeles de los órganos.
- p_{ij} es la evaluación de la función de *Pencil Beam* de la celda j en el punto de la proyección, el cual cae dentro de la celda cuyo rayo tiene visión directa con el vóxel i .
- Los términos k_i engloban todo lo referente a la atenuación que tiene un rayo cualquiera al llegar al vóxel i , en función de la distancia l_i del foco al vóxel, del coeficiente medio de atenuación del medio μ y de la profundidad z_i del vóxel desde la piel, es decir:

$$k_i = \frac{1}{l_i^2} \cdot e^{-\mu z_i} \quad (2.2)$$

- w_j es el peso de la celda j , que indica la aportación del haz en una determinada dirección espacial.
- $\overline{D_0}(w)$ es de dimensión $[N \times 1]$, siendo N el número total de vóxeles, y recoge las dosis recibidas en cada uno de los vóxeles.
- $\overline{\overline{F}}$ es una matriz de dimensión $[N \times M]$, con M el número total de pesos, que contiene las atenuaciones y las evaluaciones de la función *macropencil*.
- \overline{w} tiene dimensión $[M \times 1]$ y es el vector de pesos.

Con estos modelos explicados, estamos en disposición de poder plantear los objetivos del problema.

2.2. Objetivos del Problema

En toda planificación IMRT se plantean dos tipos de objetivos:

1. **OBJETIVO CLÍNICO:** Conseguir suministrar la dosis de radiación prescrita por el radioterapeuta para el tumor, evitando radiar a los órganos sanos por encima de los límites fijados.
2. **OBJETIVO MATEMÁTICO:** Obtener las etapas administrables del tratamiento, es decir, la combinación de máscaras binarias o aperturas y tiempos de exposición asociados a cada apertura.

Para el primero de los objetivos, el algoritmo de optimización que se plantee deberá obtener la combinación de aportaciones de todos los haces que hagan cumplir de forma lo más estricta posible las restricciones prescritas por el radioterapeuta. Cada caso clínico tendrá unas restricciones de dosis distintas, y una disposición de órganos de riesgo y órganos tumorales completamente

única, por lo que el algoritmo de optimización deberá ser capaz de resolver el problema lo más acertadamente para todos los casos clínicos posibles.

Para cumplir el objetivo matemático es necesario traducir las aportaciones de dosis de los haces en etapas administrables por el sistema IMRT, es decir, en una combinación de aperturas del sistema MLC y tiempos de exposición asociados a cada apertura.

Los datos de entrada del problema son las dosis, los cuales son datos conocidos dados por el radioterapeuta en forma de puntos de control del histograma dosis-volumen (ver Anexo ??), que relacionan dosis con porcentajes de volumen en un órgano. La matriz de atenuaciones se calcula con las distancias y términos de atenuación, así como con los valores de la evaluación del *Pencil Beam*, datos que también son conocidos. Por lo tanto, **las incógnitas del problema son las aportaciones de los haces (tiempos de exposición y aperturas), o equivalentemente del vector de pesos que permite obtener las dosis prescritas.**

2.3. Métodos de Optimización

Las dos técnicas que se suelen emplear para la obtención de las incógnitas indicadas son: algoritmos FMO (*Fluence Map Optimization*) basados en la obtención previa de matrices de fluencia de cada haz, mediante una planificación inversa y su posterior descomposición en segmentos (combinación de tiempos de exposición y aperturas); y algoritmos DAO (*Direct Aperture Optimization*), cuya finalidad es la obtención directa de las máscaras de apertura del MLC y los tiempos de exposición asociados. En la Figura 2.2 puede entenderse la diferencia entre estas técnicas.

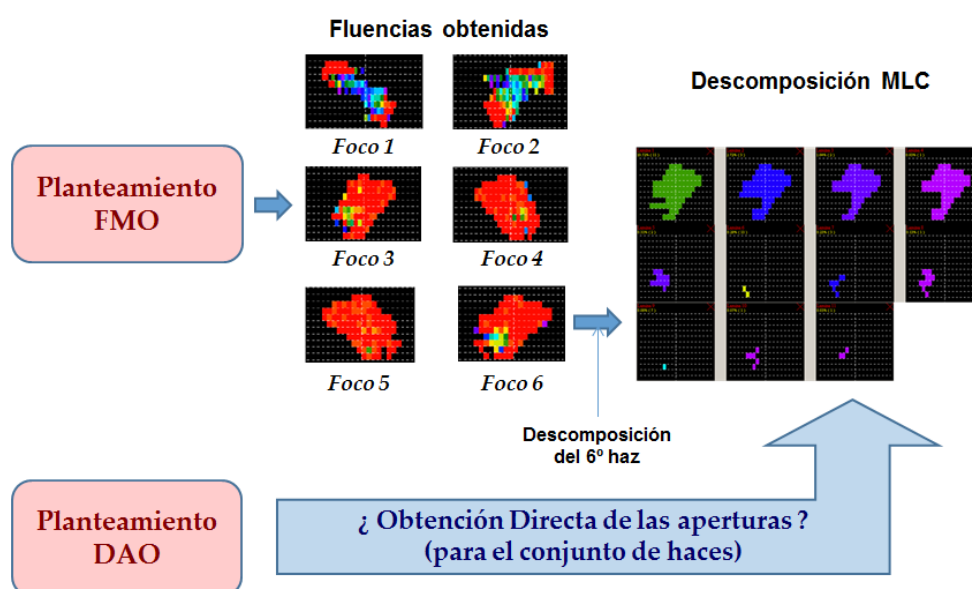


Figura 2.2: Obtención de etapas administrables. Ejemplo próstata con 6 haces.

2.3.1. Planificación con técnicas FMO

Los algoritmos FMO (*Fluence Map Optimization*) parten de la distribución de dosis dada por el radioterapeuta y, mediante una etapa conocida como planificación inversa, consiguen obtener el vector de pesos que determina las aportaciones de los haces o matrices de fluencia asociadas. Todo esto se consigue mediante la resolución de un problema de optimización. En base a este paso, es necesaria una segmentación de las matrices de fluencia para obtener la combinación de aperturas y tiempos de exposición que permiten generarlas, tal y como se expresa con la Fórmula 2.3.

$$W^H = \begin{bmatrix} w_{11}^H & w_{12}^H & \cdots & w_{1q_H}^H \\ w_{21}^H & w_{22}^H & \cdots & w_{2q_H}^H \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{p_H1}^H & w_{p_H2}^H & \cdots & w_{p_Hq_H}^H \end{bmatrix} \Rightarrow W^H = \sum_{k=1}^{NS} u_k \cdot M_k \quad (2.3)$$

Y los datos que utilizan las técnicas FMO son, por lo tanto, el vector de pesos totales (los pesos de todas las fluencias), tal y como se muestra en la Fórmula 2.4:

$$W = [w_{11}^A \cdots w_{p_Aq_A}^A w_{11}^B \cdots w_{p_Bq_B}^B \cdots w_{11}^{NH} \cdots w_{p_{NH}q_{NH}}^{NH}]^T \quad (2.4)$$

- w_{ij}^H es el peso de la fila i y la columna j de la fluencia del haz H -ésimo.
- q_H es la anchura en celdas de la fluencia del haz H -ésimo.
- p_H es la altura en celdas de la fluencia del haz H -ésimo.
- NH es el número total de haces.

Las técnicas FMO proporcionan unas soluciones matemáticas válidas para el problema de IMRT planteado, pero en muchas ocasiones las matrices de fluencia solución son demasiado heterogéneas. Por ello, al aplicar la segmentación suele aparecer **un elevado número de segmentos**.

Las técnicas FMO se consideran dosimétricamente superiores, pues las planificaciones que proporcionan se acercan muy bien a las prescripciones dadas por el radioterapeuta. No obstante, al generar muchas etapas, **FMO proporciona planificaciones que no son clínicamente administrables**, pues con cada etapa de radioterapia, el paciente recibe una cierta cantidad de dosis de radiación de fondo que emite el acelerador y no es considerada en el modelo de radiación. Cuantas más etapas de radioterapia recibe el paciente, mayor es la cantidad indeseada de radiación de fondo que recibe el paciente, y por tanto mayor es la probabilidad de provocar la aparición de cánceres secundarios.

2.3.2. Planificación con técnicas DAO

La optimización directa de aperturas o DAO (*Direct Aperture Optimization*), permite obtener de forma directa las aperturas y tiempos de exposición que administran la misma aportación que la fluencia del haz, aunque no por ello de forma inmediata. A partir de la optimización de unos parámetros iniciales se obtienen directamente las aperturas y tiempos de exposición.

Las técnicas DAO utilizan como variables las posiciones de las láminas del sistema MLC y los tiempos de exposición de cada etapa. Al optimizarlos, llegan a una planificación de radioterapia que cumple lo más acertadamente posible las restricciones del radioterapeuta. Para reducir el número de variables, las posiciones de las láminas se codifican de forma que solo se almacena la posición de la lámina izquierda y la de la lámina derecha (ver Figura 2.3 y Fórmula 2.5 con las variables de DAO):

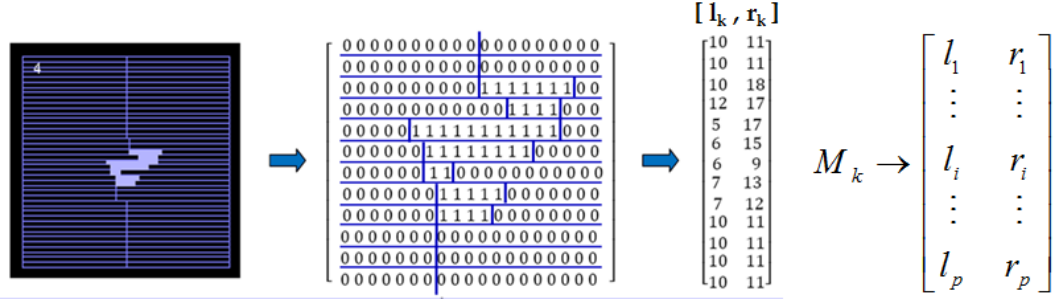


Figura 2.3: Codificación de la posición de las láminas.

$$x = [u_1^A, l_1^{1A}, r_1^{1A}, \dots, l_p^{1A}, r_p^{1A}, u_2^A, l_2^{1A}, r_2^{1A}, \dots, l_p^{2A}, r_p^{2A}, \dots, u_{Ns}^H, l_1^{NsNH}, r_1^{NsNH}, \dots, l_p^{NsNH}, r_p^{NsNH},] \quad (2.5)$$

- u_i^X es el peso del segmento i del haz X .
- l_j^{iX} y r_j^{iX} son las posiciones de la lámina izquierda y derecha de la fila j del segmento i del haz X .
- Ns es el número de segmentos del haz.
- NH es el número de haces.

Para conseguir obtener las planificaciones, las técnicas DAO parten de la elección de unos parámetros iniciales tales como el número de etapas por haz, los tiempos de exposición iniciales o la forma de las aperturas iniciales. Después, empleando un algoritmo de optimización que minimiza una función objetivo, va probando una serie de posibles combinaciones de aperturas y tiempos de exposición proponiendo pequeños cambios en las iniciales hasta dar con la planificación radioterápica óptima.

Las técnicas DAO, al permitir elegir desde el principio el número de segmentos por haz, proporcionan planificaciones radioterápicas con un número de etapas controlado. Pero es muy importante indicar que **el resultado en las técnicas DAO depende enormemente de la elección de los parámetros iniciales**, lo cual complica la obtención de planificaciones satisfactorias.

Capítulo 3

Optimización en IMRT con DAO

3.1. Técnicas de Optimización con DAO

Las técnicas DAO, como ya se ha explicado en el Capítulo 2, persiguen obtener directamente las aperturas y sus tiempos de exposición asociados. Para ello, van efectuando una serie de cambios que modifican las aperturas y tiempos de exposición hasta conseguir una planificación que se ajuste a las especificaciones prescritas por el especialista en forma de histogramas dosis-volumen. De entre todas las planificaciones probadas, se elige la que minimiza el valor de una función objetivo, función multidimensional cuyas variables son las posiciones de las láminas de las aperturas y sus tiempos de exposición asociados. Existen diversas familias de algoritmos dentro de las técnicas DAO. Entre las más utilizadas en la literatura se encuentran:

1. Fuerza bruta:

Su funcionamiento consiste en probar todas las configuraciones posibles de tiempos de exposición y posición de láminas. El espacio de soluciones es inabarcable, por lo que la búsqueda con estos algoritmos es ineficiente y totalmente inviable.

2. Algoritmos de optimización locales de tipo gradiente:

Realizan la optimización de la función objetivo a través del cálculo de su gradiente, de manera que se encuentre la combinación de las variables de la función (posiciones de las láminas y tiempos de exposición) que dé lugar a un valor mínimo en la misma. Son algoritmos muy rápidos, pero tienden a estancarse en óptimos locales. Además, el resultado es muy variable debido a que los parámetros iniciales se eligen de forma aleatoria.

3. Algoritmos genéticos:

Inspirados en la evolución biológica y su base genético-molecular, contemplan a cada planificación como un individuo, y lo codifican cual código genético en forma de vector binario o máscara binaria. Después, realizan la recombinación de los códigos genéticos de parejas de individuos y, mediante la medida que proporciona la función objetivo, se van obteniendo cada vez individuos más fuertes, es decir, planificaciones radioterápicas de mayor calidad. Los algoritmos genéticos proporcionan soluciones en tiempos clínicamente aceptables, pero la forma en que se combinan las máscaras de progenitores para generar máscaras de descendientes hace que muchas planificaciones de prueba no tengan sentido físico, por lo que

pueden ser ineficientes. Además, pueden estancarse en óptimos locales, pero por lo general éstos óptimos locales están muy cercanos al global y suelen dar buenos resultados.

4. *Simulated annealing*:

Basados en los procesos de enfriamiento del acero donde para maximizar su dureza hay que minimizar una función objetivo, *simulated annealing* va proponiendo cambios pseudo-aleatorios sobre las posiciones de las láminas de las aperturas iniciales planteadas, así como sobre sus tiempos de exposición. Su funcionamiento interno hace que los cambios propuestos tiendan hacia una solución mejor, aunque no de forma estricta, consiguiendo así evitar estancamientos en óptimos locales. *Simulated annealing* proporciona soluciones en tiempos aceptables, y se intuye una mayor eficiencia que los algoritmos genéticos, siempre que se utilice adecuadamente. Aunque tiene capacidad para escapar de mínimos locales, no se puede asegurar que vayan a llegar siempre al óptimo global.

Una vez estudiados cada uno de estas familias de algoritmos de optimización, finalmente se optó por elegir *simulated annealing* para explotar su capacidad de escapar de mínimos locales y su eficiencia.

3.2. Parámetros Iniciales de configuración de *Simulated Annealing*

En el Capítulo 2 se ha explicado que el principal inconveniente de las técnicas DAO es garantizar la convergencia en los resultados de planificación, y la calidad de los tratamientos, ya que puede verse comprometido por la gran cantidad de parámetros que aparecen en estos procesos. Por tanto, es de vital importancia centrarse en el estudio de los parámetros, tanto inherentes al algoritmo como otros, que den lugar a una planificación óptima.

Los parámetros iniciales de los que depende el algoritmo DAO pueden separarse en varios grupos. En los siguientes subapartados se detallará cuáles son y cuál es su función.

3.2.1. Parámetros del Caso Clínico. Función Objetivo.

Los primeros parámetros a elegir como entrada al algoritmo DAO son el **tamaño de las celdas y de los vóxeles de los modelos aplicados a los órganos y el haz de radiación (Apartado 2.1)**. Cuanto más pequeños sean ambos, más realista será el modelo aplicado, pero el coste computacional será mayor. Por otro lado, el cumplimiento de las especificaciones de dosis (prescritas en forma de histogramas HDV) requiere la formulación de una función objetivo, de modo que la dosis en cada vóxel de CTV se aproxime al valor de la dosis prescrita y en los OAR se satisfagan los límites de dosis impuestos. Este planteamiento exige la introducción de unos parámetros de prioridad (ρ_{CTV} y ρ_{OAR}) que es preciso reajustar hasta conseguir el cumplimiento de las limitaciones dosimétricas en los órganos de riesgo. La Fórmula 3.1 es un ejemplo de función objetivo, donde al minimizarla se hace tender la dosis recibida por los CTV a la prescrita y la de los OAR a 0. En la realidad se aplican funciones objetivo más complejas, explicadas en detalle en el Anexo ??, pero el concepto es el mismo.

$$f(w) = \rho_{CTV} \sum_{k=1}^{N_{CTV}} (D_k^{CTV}(w) - \bar{D})^2 + \rho_{OAR} \sum_{k=1}^{N_{OAR}} (D_k^{OAR}(w) - 0)^2 \quad (3.1)$$

- ρ_{CTV} es la prioridad asociada a los CTV.
- ρ_{OAR} es la prioridad asociada a los OAR.
- D_k^{CTV} dosis recibida por los CTV.
- D_k^{OAR} dosis recibida por los OAR.
- \bar{D} dosis media prescrita para los CTV.
- N_{CTV} es el número de CTV.
- N_{OAR} es el número de OAR.

3.2.2. Parámetros del Algoritmo del Optimización: *Simulated Annealing*.

El funcionamiento del algoritmo *simulated annealing* es el siguiente:

1. Se genera una configuración inicial de aperturas y tiempos de exposición.
2. Iterativamente se van planteando cambios pseudoaleatorios sobre la posición de las láminas o los tiempos de exposición. Con cada cambio, se recalcula el valor de la función objetivo, actuando de la siguiente forma:
 - Todo cambio a mejor configuración, es decir, cuando el valor de la función objetivo se reduce, es aceptado.
 - Si el cambio propuesto es a peor configuración, hay una cierta probabilidad $P[\rho E]$ de aceptarlo. La probabilidad de aceptación es otro parámetro P que tiene un valor inicial también a elegir. Posteriormente, su valor se va actualizando con cada iteración según la Fórmula 3.2, de modo que a medida que avanza el algoritmo, P se va reduciendo.

$$P[\rho E] = e^{-\rho E/kT} \quad (3.2)$$

donde

$$\rho E = \rho E_{prueba} - \rho E_{sol_actual} \quad (3.3)$$

- ρE es el incremento de energía.
- k es la constante de *Boltzmann*.
- T es la temperatura actual de enfriamiento.
- La velocidad a la que se reduce P la impone el parámetro T , existiendo distintos esquemas de enfriamiento.

El hecho de que el algoritmo pueda aceptar cambios a peor configuración es lo que le otorga la capacidad de **escapar de mínimos locales**. Cuando el algoritmo ya ha avanzado lo suficiente, se considera que ha llegado al óptimo global, y como la probabilidad de aceptación a peor

configuración en ese momento es muy pequeña, el algoritmo ya no escapa de dicho mínimo global.

Para una explicación más detallada, consultar el Anexo ??.

Por lo tanto, asociados al algoritmo de optimización aparecen los siguientes parámetros que hay que elegir: **La probabilidad inicial P de aceptación a peores configuraciones, y la temperatura de enfriamiento T .**

3.2.3. Parámetros de Control de las Etapas de Radioterapia.

Para obtener una planificación clínicamente administrable, es necesario hacer cumplir una serie de restricciones a las etapas del tratamiento:

- **Nº de etapas o segmentos por haz.**

Esta restricción constituye una de las principales ventajas de las técnicas DAO, ya que permite limitar las etapas de radioterapia del tratamiento.

- **Tiempos de exposición iniciales.**

Toda etapa tendrá un **tiempo de exposición inicial** que hay que elegir y que después se optimizará. Toda etapa tendrá un **tiempo de exposición mínimo** determinado por la mínima dosis que puede aportar el acelerador empleado, y un **tiempo de exposición máximo** para evitar sobredosis.

- **Aperturas iniciales.**

Las aperturas de las etapas a optimizar deben partir de una forma concreta que también hay que seleccionar. Después, *simulated annealing* se encargará de ir modificando la forma de las aperturas.

- **Distribución equitativa de la dosis.**

Todo tratamiento de radioterapia se administra desde varios haces. Desde cada haz se aplican varias etapas de radioterapia. Para evitar que un haz se apodere de la mayor parte de la dosis y pueda provocar sobredosis en el tejido externo del paciente, en este trabajo se ha decidido incorporar (como aportación original) un nuevo parámetro de control que limita la **diferencia de porcentaje de dosis media entre los haces**. Con este parámetro, se conseguirá repartir la dosis media entre los distintos haces.

- **Dosis máxima por haz.**

También resulta posible limitar la dosis en una celda que puede aportar un haz como suma del valor de dosis en esa celda de sus etapas de radioterapia.

El valor inicial de los tiempos de exposición y la forma de las aperturas ya se estudió exhaustivamente en el PFC [3], con una inicialización basada en un estudio de proyecciones de los CTV y los OAR. Como continuidad de dicho trabajo, se han incorporado otros parámetros, tales como el **nº de segmentos por haz**, el **tiempo de exposición mínimo y máximo de las etapas de radiación**, el **porcentaje de desviación entre dosis media de los haces** y la **dosis máxima en cada celda de los haces**.

Asimismo, se observó que en muchas ocasiones existen graves problemas de convergencia en las soluciones. Por ello, resulta de gran interés un estudio exhaustivo

del conjunto de parámetros mencionados para comprender cómo afectan al mismo y cuáles son más o menos determinantes. Por esta razón, se decidió desarrollar un nuevo software que permitiera la monitorización del algoritmo, el cual se presenta en el siguiente apartado.

3.3. Monitorización y Control del Algoritmo de Optimización

En el Apartado 3.2 se han mostrado los parámetros iniciales más importantes en la configuración de DAO. También se ha comentado previamente que los resultados que proporciona DAO dependen mucho de la elección de dichos parámetros. Para poder encontrar una configuración óptima de DAO se exige adquirir una comprensión profunda de cuál es esa dependencia, qué parámetros son los más determinantes y cuál es exactamente su efecto en los resultados. Una vez conocido todo esto, nos encontraremos en disposición de poder elegir correctamente el valor de los parámetros iniciales, o de poder generar un algoritmo DAO más robusto y con menor dependencia.

El funcionamiento de DAO parte de la configuración de los parámetros iniciales. Después, de forma iterativa comienza a proponer cambios en las láminas y los tiempos de exposición de las etapas de radioterapia y a calcular el valor de la función objetivo. Los cambios que propone son pseudo-aleatorios, y en principio no se tiene control sobre ellos. En ocasiones el algoritmo se queda estancado, y se intuye que puede ser debido a que los cambios en láminas y tiempos de exposición no evolucionan adecuadamente, incluso en contradicción. En otras ocasiones, el resultado final tiene una disposición de láminas nada adecuada para la práctica clínica. Debido a estos problemas, es necesario entender qué es lo que está pasando exactamente en el algoritmo y ver qué parámetro es el responsable. Para ello, se plantean varias estrategias de estudio del algoritmo:

1. **Monitorización de la evolución de las etapas de radioterapia:** Almacenamiento de planificaciones intermedias y generación de un vídeo con la evolución de las posiciones de las láminas de las aperturas.
2. **Monitorización de la evolución del histograma dosis-volumen:** Almacenamiento de planificaciones intermedias y generación de un vídeo con la evolución de las dosis recibidas por los órganos y su cumplimiento o no de las restricciones dadas por el radioterapeuta.
3. **Interfaz que permita controlar los parámetros de DAO en tiempo real:** Mediante una serie de controles intuitivos y unos visores de resultados, con esta interfaz se plantea poder alterar los distintos parámetros de DAO incluso cuando está en ejecución, y poder ver cómo reacciona cuando un parámetro concreto es modificado.

3.3.1. Evolución de las etapas de radioterapia

Para entender el funcionamiento interno de DAO hay un especial interés en ver cómo evolucionan las posiciones de las láminas desde las aperturas iniciales hasta la planificación óptima final. Como ya se explicó en el Apartado 1.3, no interesa que las aperturas sean demasiado grandes (mucha dispersión de la dosis), ni demasiado pequeñas (mucha incertidumbre en la medida

de la dosis). Asimismo, para reducir los errores debidos al efecto *tongue & groove* interesan aperturas regulares, es decir, la distancia de las láminas con sus inmediatamente superior e inferior no debe ser muy grande. Con esta finalidad, se han incorporado en este trabajo los siguiente términos:

- **Área máxima:** En la Figura 3.1 se ven las dos opciones implementadas para controlar el área máxima. En la Figura 3.1 superior izquierda muestra un mapa de colores con las intersecciones de los órganos. Un método de inicialización de aperturas empleado en [3] toma éstas intersecciones como aperturas iniciales. Cogiendo como ejemplo la región de intersección naranja ($CTV + OAR2$), y que se ve en la Figura 3.1 superior derecha, DAO propondrá cambios en las posiciones de las láminas con esa apertura, pero nunca podría sobrepasar el límite máximo pintado en azul en las figuras inferiores de la Figura 3.1. Hay dos tipos de límites:
 - Silueta del *Beam Eye of View* (BEV) del CTV, es decir, la silueta de la proyección del CTV en el plano perpendicular al haz, recrecido una línea de celdas alrededor (Figura 3.1 inferior izquierda).
 - Apertura inicial recrecida una línea de celdas alrededor (Figura 3.1 inferior derecha).

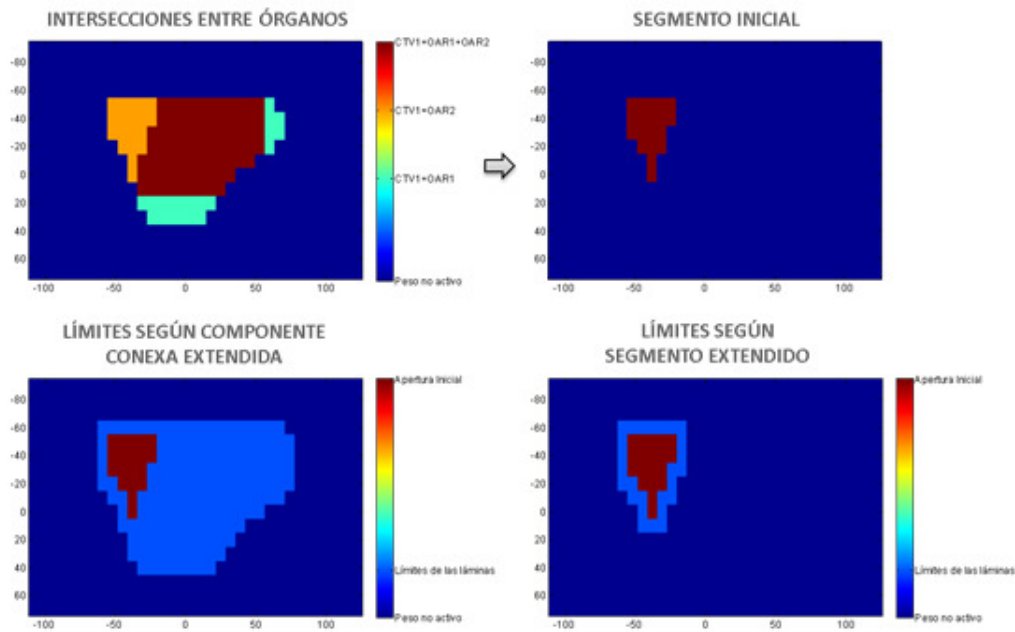


Figura 3.1: Límites según componente conexas extendida y según segmento extendido.

- **Área mínima:** Se impone que no existan aperturas con área inferior a un valor prefijado (medida en unidades de celdas abiertas). Cualquier cambio en lámina que cause una apertura de área menor, será directamente rechazado.
- **Regularidad:** Cada vez que DAO propone un salto sobre una lámina, la distancia de salto está controlada por *simulated annealing* tal y como se explica en el Anexo ???. Pero además, existe una limitación extra para controlar la regularidad y es que una lámina no podrá

saltar más allá de una distancia límite fijada con respecto a sus láminas inmediatamente superior e inferior. De esta forma, la apertura final tendrá una regularidad controlada.

Una vez explicado todo ello, a continuación veremos cómo evolucionan las aperturas durante la ejecución de DAO. Además, también interesa ir viendo cómo evolucionan los tiempos de exposición asociados a dichas aperturas. Para ello, se ha propuesto e implementado la monitorización de las etapas de radioterapia y la generación de un vídeo que muestra su evolución.

En la Figura 3.2 (más detalle en los fotogramas de las Figuras ??, ??, ??, ??, ??, ?? y ?? del Anexo ??), se puede ver en cada fila la combinación de las cinco etapas de radioterapia como producto de su tiempo de exposición y la apertura (binaria, en azul láminas cerradas y en rojo láminas abiertas). Como resultado se obtiene la matriz de fluencia de dicho haz, cuyos niveles de radiación vienen determinados según los colores de la barra que los relaciona con niveles de radiación.

En el título de las figuras se puede leer el número de planificación que se está probando y el estatus del cambio propuesto:

- **Mejora:** El cambio reduce el valor de la función objetivo. **Se acepta.**
- **Empeora:** El cambio aumenta el valor de la función objetivo, pero *simulated annealing* decide aceptarlo para no estancarse en mínimos locales. **Se acepta.**
- **Rechazado:** El cambio aumenta el valor de la función objetivo, y *simulated annealing* lo rechaza. **Se rechaza.**
- **Incumple:** El cambio propuesto incumple alguna restricción externa a la función objetivo, como el área mínima o máxima, la regularidad, el tiempo de exposición mínimo o máximo, o el % de desviación entre medias de las dosis de los haces. **Se rechaza.**
- **Imposible:** El cambio propuesto es físicamente imposible, por colisión entre láminas, dobles aperturas en una sola etapa... **Se rechaza.**

El cambio propuesto en cada planificación aparece resaltado en verde. Si se trata de cambio en un tiempo de exposición, se muestra su valor en verde y mayor tamaño. Si el cambio es sobre una lámina de una etapa, dicha etapa aparece recuadrada en verde.

Así, en la el fotograma de la Figura ?? se propone cambiar el tiempo de exposición inicial de la etapa 4 del haz 2 de 3,0UM a 3,1UM, y el cambio empeora la función objetivo pero será un cambio aceptado. Esto puede comprobarse en la Figura ??, que es la siguiente planificación probada, donde se ve que el nuevo tiempo de exposición de la etapa 4 del haz 2 ahora es 3,1UM. Por otro lado, en la misma Figura ?? el cambio propuesto es sobre una lámina de la etapa 4 del haz 1. Concretamente, una lámina del lado izquierdo se abre una celda, y puede verse en la matriz de fluencia del haz 1 donde aparece un recuadro azul por el que pasa la radiación a través de la nueva lámina, ahora más abierta. El cambio empeora la función objetivo, pero también es aceptado y puede verse en la Figura ??.

De forma iterativa, DAO va realizando este trabajo, y en el vídeo puede verse la evolución de las etapas. En la Figura ?? se ve una planificación probada del final del algoritmo DAO, y puede comprobarse cómo han llegado a cambiar todas las etapas con respecto a las iniciales. Además, como curiosidad, se ve que las aperturas resultantes son poco regulares, ya que no se ha

impuesto una restricción estricta sobre el control de la regularidad. También se observa que la dosis ha tendido a ser mayor en los haces 2 y 4, como queda reflejado en las matrices de fluencia. Esto es así debido a que dichos haces tienen una visión directa del CTV y pueden radiarlo sin dañar a los OAR. No obstante, tampoco son aconsejables resultados en los que los niveles de radiación de las fluencias estén muy desequilibrados, pues existiría riesgo de sobredosis en el tejido externo.

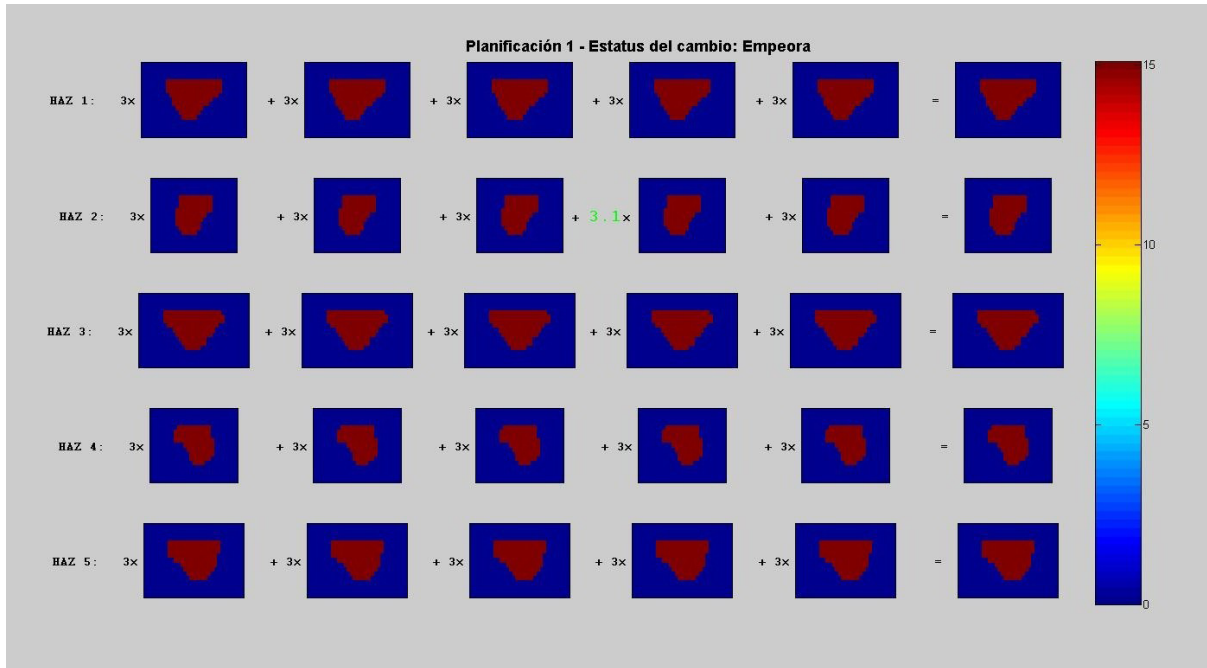


Figura 3.2: Vídeo evolución de las etapas de radioterapia. Planificación 1. Cambio sobre peso propuesto en etapa 4 del haz 2.

Este vídeo de monitorización de las etapas permite comprender la evolución del algoritmo y detectar si el algoritmo evoluciona correctamente o por el contrario es caótico y poco eficiente a la hora de proponer cambios.

3.3.2. Evolución del HDV

La calidad de un tratamiento de radioterapia queda reflejada en el cumplimiento de su histograma dosis-volumen (ver Anexo ??). En estos histogramas, se representan los niveles de dosis asociados a cada porcentaje del volumen de un órgano. Sobre él es donde se aplican las restricciones de dosis impuestas por el radioterapeuta. Por ello, es muy interesante poder ver cómo evoluciona el HDV a medida que el algoritmo DAO va proponiendo cambios, para poder entender qué tipo de cambios mejoran el tratamiento. Además se podrá cuantificar cuál es el impacto en la dosis de cada tipo de cambio, ya sea en una lámina o en el tiempo de exposición de una etapa.

La Figuras 3.3 (más detalle en los fotogramas de las Figuras ??, ??, ??, ??, ??, ?? y ?? del Anexo ??). Cada uno de ellos tiene tres partes diferenciadas. En la parte superior se ven las matrices de fluencia de todos los haces, y resaltada con un recuadro verde la fluencia del

haz en el que se está proponiendo el cambio. La parte intermedia muestra las etapas del haz de la planificación nueva que se propone y también las etapas del mismo haz pero de la última planificación aceptada. Por último, la parte inferior muestra el HDV de la planificación nueva que se propone en líneas discontinuas y superpuestos en líneas continuas el HDV de la última planificación aceptada.

Por ejemplo, en la Figura ?? vemos que se ha propuesto un cambio en el haz 1, donde una lámina se ha abierto una celda. Vemos la comparación de las etapas de la planificación 2 en comparación con la última aceptada, que era la planificación 1. En el HDV se aprecia muy poco cambio, lo cual es lógico pensando que sólo se ha abierto una celda, y el impacto en la dosis de una sola celda es muy pequeño. En la Figura ?? el cambio propuesto es sobre el tiempo de exposición, pasando de $3,0UM$ a $3,1UM$, y en el HDV se ve que el impacto de un cambio en el tiempo de exposición provoca un escalado en la dosis del HDV, sin afectar a la forma del mismo, pues todo el volumen del órgano ve modificada la dosis en la misma medida. Los cambios en láminas modifican la forma de HDV, pues sólo aquellos vóxeles del órgano afectados por las celdas modificadas por las láminas son las que ven modificada su dosis.

Gracias a este vídeo de evolución del HDV se puede llegar a percibir el impacto sobre la dosis de un tipo de cambio u otro, y con ello comprender mejor cómo se deben equilibrar para hacer conducir al algoritmo DAO eficientemente hacia una planificación óptima.

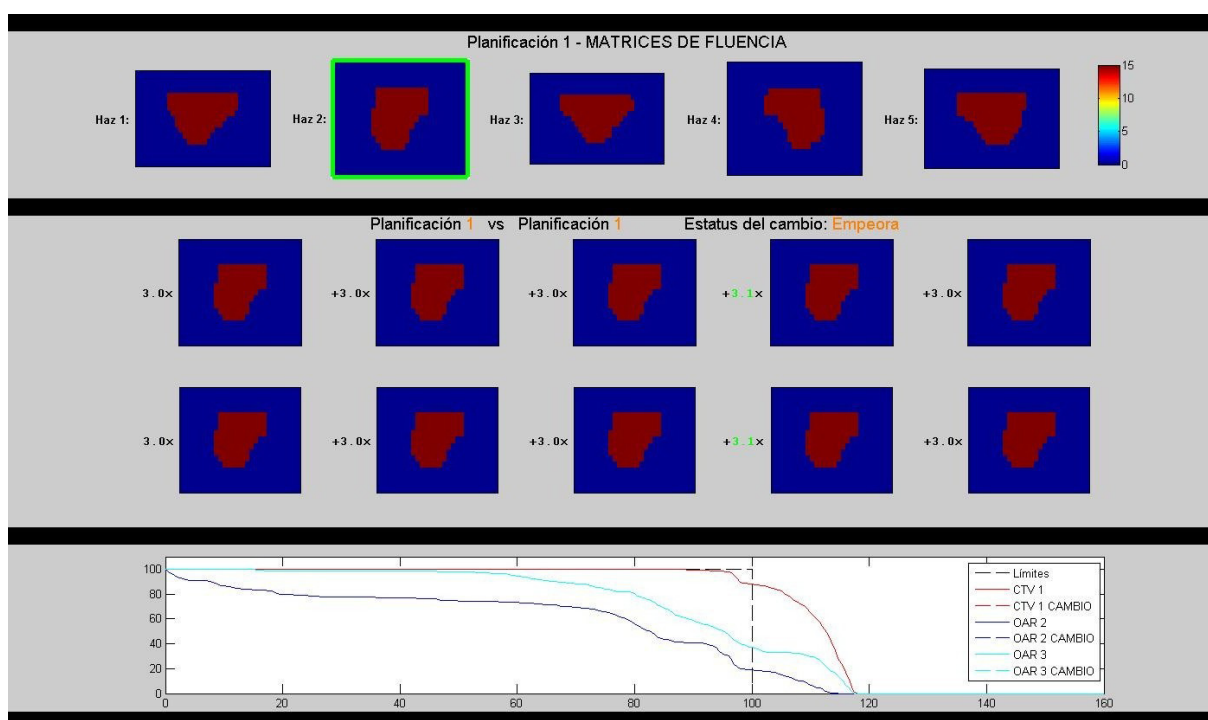


Figura 3.3: Vídeo evolución del HDV. Planificación 1. Cambio sobre peso propuesto en etapa 4 del haz 2.

3.3.3. Interfaz de control en tiempo real

Se ha implementado una interfaz que permite controlar el algoritmo DAO en tiempo real a la vez que se van mostrando los resultados de las planificaciones que se proponen en cada iteración.

La Figura 3.4 muestra una captura de la interfaz donde pueden apreciarse tres zonas de objetos. Las distintas partes de la interfaz se separan en tres paneles: sepia, azul y verde.

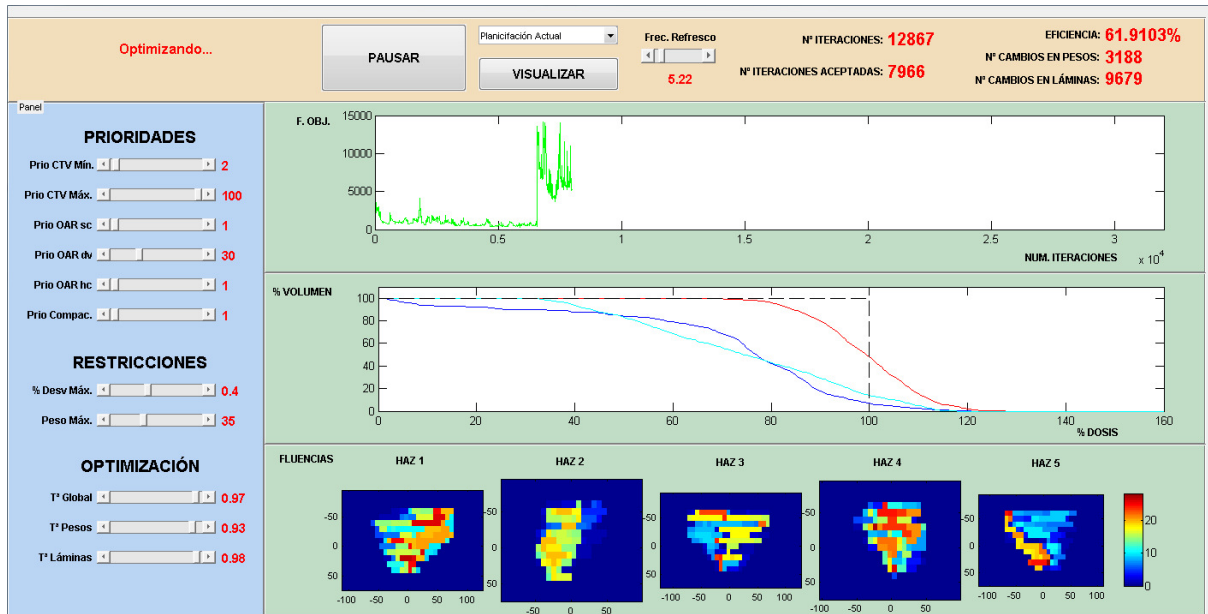


Figura 3.4: Captura de la interfaz de control de DAO.

La interfaz permite:

1. Selección del fichero de parámetros que se va a leer para configurar el algoritmo. (**Panel sepia**).
2. Visualización de aperturas y tiempos de exposición de las etapas tanto iniciales como las que va obteniendo el algoritmo en tiempo real. Para estas visualizaciones se ha incorporado un botón que pausa la optimización para poder estudiar la planificación que en ese momento se está planteando. (**Panel sepia**).
3. Muestra de las medidas de control de la eficiencia del algoritmo y del porcentaje de cada tipo de cambio propuesto. (**Panel sepia**).
4. Controles que permiten modificar los parámetros más relevantes del algoritmo DAO, los cuales al ser modificados tienen un efecto inmediato sobre el mismo. (**Panel azul**).
5. Visualización de la evolución de la función objetivo, y los histogramas dosis-volumen y fluencias de cada planificación probada, también en tiempo real. (**Panel verde**).

El empleo de esta interfaz ofrece, por ejemplo, la posibilidad de ver el efecto de cambiar las prioridades de los términos de la función objetivo en la misma, y cómo afectan a las dosis recibidas por los órganos. También ofrece la posibilidad de ver la capacidad que tiene el algoritmo

de adaptarse a un cambio en un parámetro externo a la función objetivo que limita las planificaciones que se pueden probar. Por último, facilita que personas ajenas al código implementado puedan realizar pruebas y entender el algoritmo DAO, a la vez que es una gran herramienta didáctica.

3.4. Problemas Encontrados y Propuesta de Soluciones

Gracias a los métodos de monitorización y control se han detectado diversos aspectos del algoritmo DAO que impedían la convergencia del mismo. Tras el análisis de varias pruebas con DAO se ha conseguido reducir la dependencia con la inicialización y conseguir resultados de forma más eficiente, lo cual era el objetivo central del presente proyecto. En los siguientes subapartados se explicarán cada una de las nuevas propuestas y su desarrollo.

3.4.1. Control de la Regularidad dentro de la Función Objetivo

Una de las grandes dependencias del algoritmo DAO era que sus resultados dependían mucho de la forma de las aperturas iniciales. Esto obligaba a que en cada caso clínico hubiera que elegir unas aperturas muy concretas que encaminaran a DAO ya inicialmente a la solución óptima [3]. Lo que se pretende empleando algoritmos de tipo DAO es que él mismo sea capaz de adaptarse automáticamente a cualquier caso clínico, independientemente de la inicialización empleada. La monitorización de las etapas de DAO y su análisis permitió localizar quién era el responsable de impedir su correcta evolución.

Supongamos que tenemos un caso de cáncer de próstata y que estamos utilizando un haz a 180 grados, tal y como se muestra en la Figura 3.5. La forma más común de inicializar la apertura leyendo la bibliografía relacionada [4] [5] [6] [7] es con la silueta del BEV del CTV, tal y como se muestra en la Figura 3.6. En trabajos previos [3] se ha visto que en una situación como esta, en la que el recto se sitúa en medio, una inicialización con la silueta del BEV del CTV proporcionaba malos resultados, pues los saltos propuestos para las láminas nunca eran suficientemente grandes como para llegar a esquivar al recto. De esta forma, se quedaba finalmente una etapa de radioterapia con una apertura que radiaba completamente al recto, lo cual obligaba a un reducido tiempo de exposición, de manera que se desaprovechaba la etapa. Por ello, se utilizaban inicializaciones como las de la Figura 3.7 y se obtenían mejores resultados. Sin embargo, gracias a la monitorización de la evolución de los segmentos, se consiguió determinar que el parámetro responsable de impedir saltos grandes en las láminas de entre todos los involucrados era el control de la regularidad. Dado que no se permiten saltos en láminas que se separen mucho de las vecinas, se restringe mucho la libertad de DAO.

Teniendo en cuenta el problema que generaba esta restricción, se propone **realizar el control de la regularidad dentro de la propia función objetivo**, de manera que ahora simplemente se penalizan saltos en láminas que den lugar a una apertura poco regular, pero no se prohíben estrictamente. Así, DAO puede llegar a aceptar saltos grandes en láminas con una alta probabilidad al principio del algoritmo, y con menor probabilidad al final, teniendo libertad al principio para adaptarse al caso clínico concreto, y finalmente dando lugar igualmente a aperturas regulares.

Para controlar la regularidad de las aperturas se consideró el concepto de **compacidad discreta** de un objeto bidimensional discretizado en píxeles [8]. Relaciona el perímetro del objeto

con el perímetro de contacto (perímetro de píxeles en contacto con otros píxeles). Mediante esta propiedad puede implementarse un control de la regularidad de las aperturas independiente del área de la apertura. La Fórmula 3.4 expresa este nuevo concepto aplicado:

$$C_D = \frac{n - \frac{P}{4}}{n - \sqrt{n}} \quad (3.4)$$

donde

1. n es el número de píxeles.
2. P es el perímetro.

Este parámetro es un valor comprendido entre 0 y 1, donde 1 expresa la mayor compacidad. Al querer controlar la regularidad se buscan aperturas de compacidad maximizada. Como lo que se quiere es introducir el concepto en la función objetivo, la cual se minimiza, el término se introduce como indica la Fórmula 3.5

$$F(w)^{NEW} = (1 - C_D)^{\rho_{Comp}} \cdot F(w) \quad (3.5)$$

donde

1. ρ_{Comp} es la prioridad que se le da a la compacidad.
2. $F(w)$ es el valor de la función objetivo dada por la Fórmula 3.1, o cualquier otra función objetivo explicada en el Anexo ??.

Los resultados obtenidos al incorporar el concepto de compacidad discreta en la función objetivo mejoraron enormemente, de modo que DAO ahora es capaz de encontrar buenos resultados independientemente de la inicialización de las aperturas.

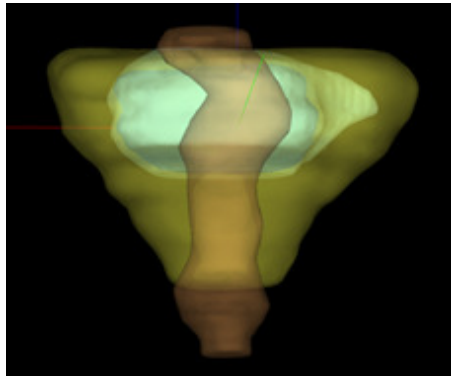


Figura 3.5: Haz a 180 grados. Próstata en amarillo, vejiga en azul y recto en marrón.

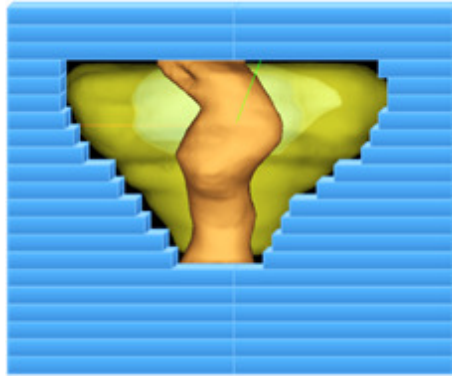


Figura 3.6: Inicialización de la apertura con la silueta del BEV del CTV.

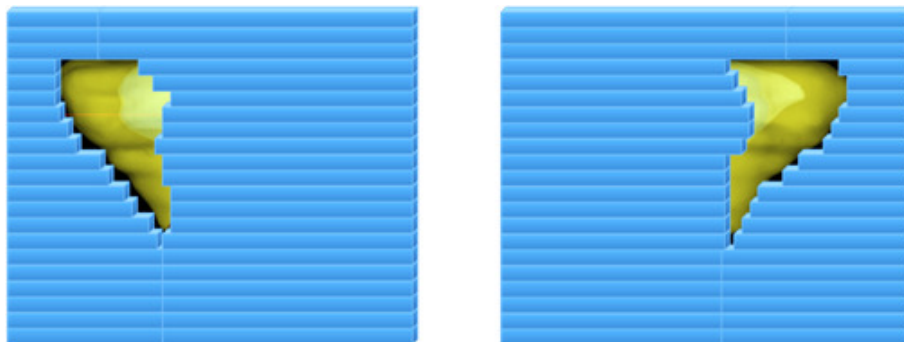


Figura 3.7: Inicialización con dos aperturas esquivando al recto.

3.4.2. *Simulated Annealing* en Tiempos de Exposición

La propuesta anterior de cambios en tiempos de exposición era aumentar o disminuir en $0,1UM$. Esto hace que el proceso de optimización fuera lento y dependa mucho del valor de inicialización elegido. Por ello, gracias también a las técnicas de monitorización del algoritmo se vio que una buena idea era **proponer cambios sobre los tiempos de exposición con una filosofía *simulated annealing* de la misma forma que ya se hace con las láminas** (ver Anexo ??). Una temperatura de enfriamiento regula el máximo salto que se puede proponer en cada momento, valor que va reduciéndose a medida que avanza el algoritmo. Además, de igual forma habrá una probabilidad de aceptar cambios que den lugar a una peor configuración.

Con este nuevo método propuesto, inicialmente pueden proponerse grandes cambios en el tiempo de exposición de una etapa, tal y como puede verse en la Figura 3.8.

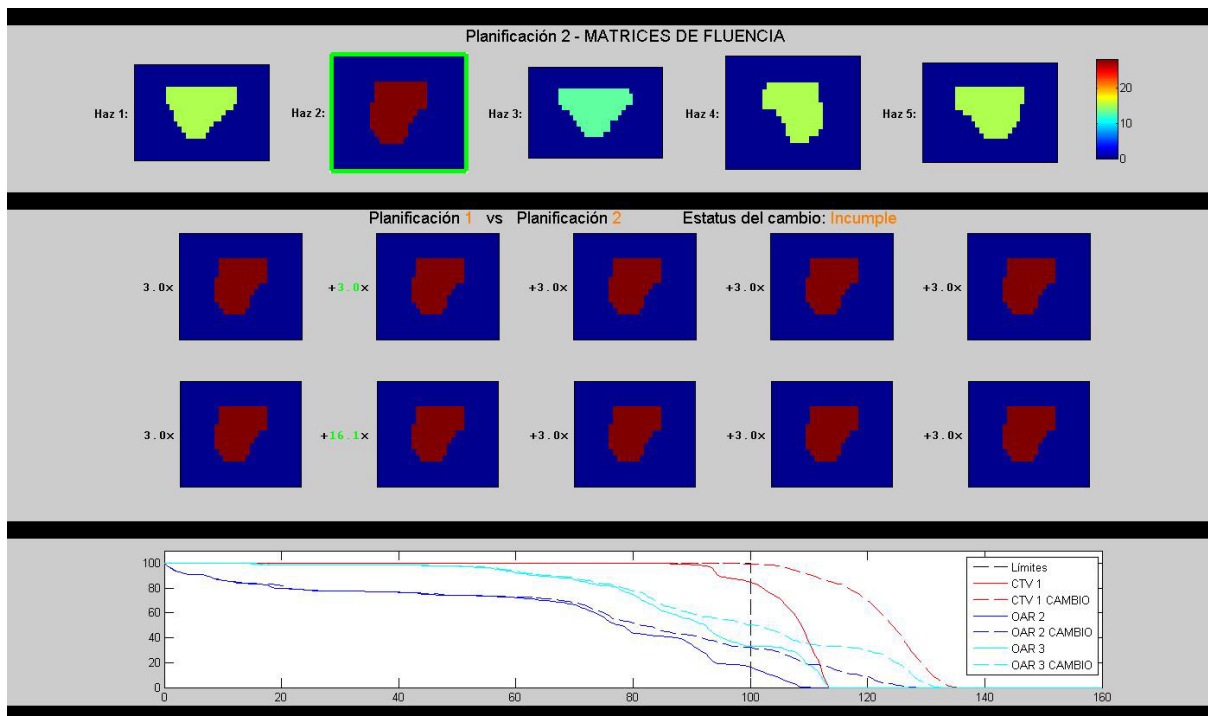


Figura 3.8: Propuesta de cambio en tiempo de exposición elevado.

Según sea la configuración de la restricción de reparto de la dosis entre haces, estos grandes cambios al principio serán aceptados o no, pero el algoritmo se vuelve **más eficiente y reduce la dependencia con el valor inicial del tiempo de exposición**.

3.4.3. Equilibrado de Tipos de Cambios Propuestos

Gracias a la monitorización del HDV se pudo observar que el impacto sobre la dosis de un cambio sobre tiempo de exposición es muy distinto al realizado sobre una lámina. Si comparamos el cambio que se produce en el HDV de la Figura 3.8 en el que se propone un cambio sobre el tiempo de exposición muy elevado, con el cambio que se produce en el HDV de la Figura 3.9 en el

que se propone un cambio grande en la posición de una lámina, se puede comprobar claramente que el impacto en el HDV es mucho mayor ante un cambio en el tiempo de exposición. El tiempo de exposición de una apertura influye sobre todos los vóxeles afectados por la apertura, mientras que mover una lámina sólo influye sobre los vóxeles afectados por dicha lámina.

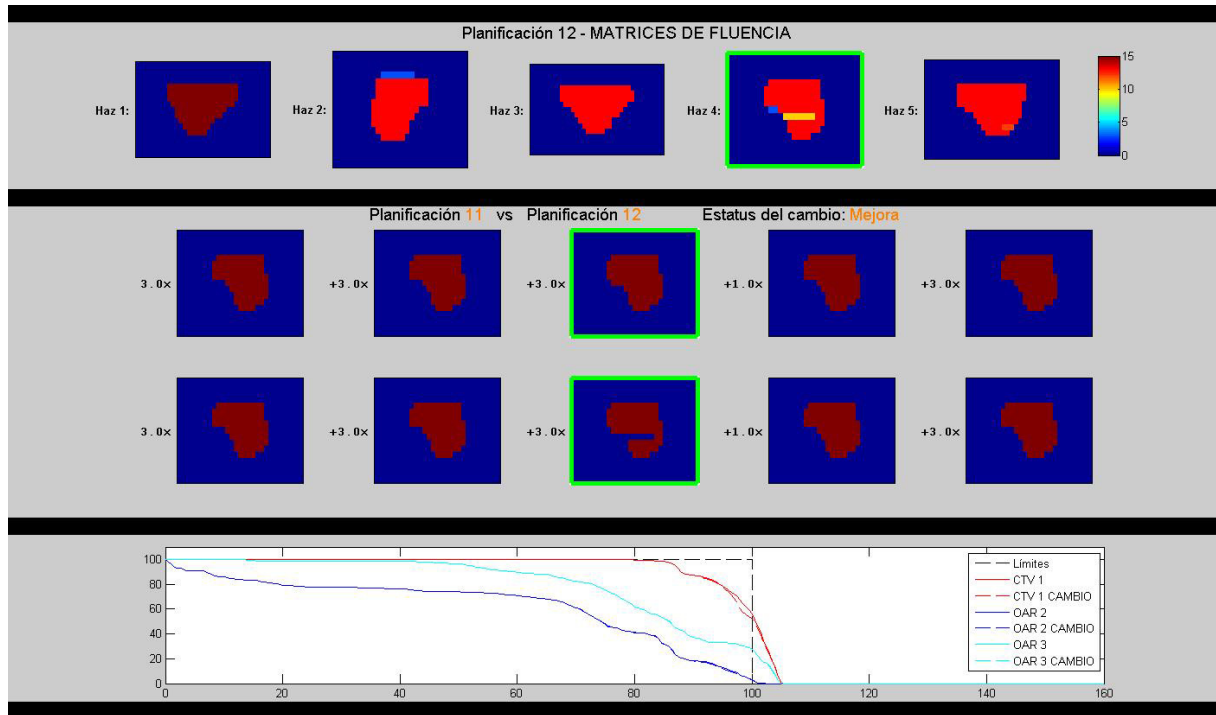


Figura 3.9: Propuesta de cambio en lámina elevado.

Al objeto de mejorar la convergencia de *simulated annealing* se hace necesario equilibrar el impacto en la dosis de los cambios propuestos para igualar la importancia entre un tipo de cambio y otro. Así, se ha planteado y desarrollado la estrategia de propuesta de cambios según la siguiente filosofía:

1. Si el tipo de cambio aleatorio es sobre tiempo de exposición, se propone y se acepta o no según lo que dictamine *simulated annealing*. En la siguiente iteración la elección del tipo de cambio volverá a ser aleatoria.
2. Si el tipo de cambio aleatorio es sobre lámina, se propone y se acepta o no según lo que dictamine *simulated annealing*. Pero en la siguientes iteraciones, los cambios propuestos serán sobre las láminas vecinas (hacia arriba o hacia abajo elegido aleatoriamente) y con un salto en la misma dirección que la primera. Al llegar al límite vertical de láminas, se propondrá un salto en la lámina verticalmente opuesta del otro extremo vertical. Y así se seguirá hasta que *simulated annealing* rechace un cambio, momento en que se volverá a la elección aleatoria del tipo de cambio.

El diagrama de flujo de funcionamiento se presenta en la Figura 3.10.

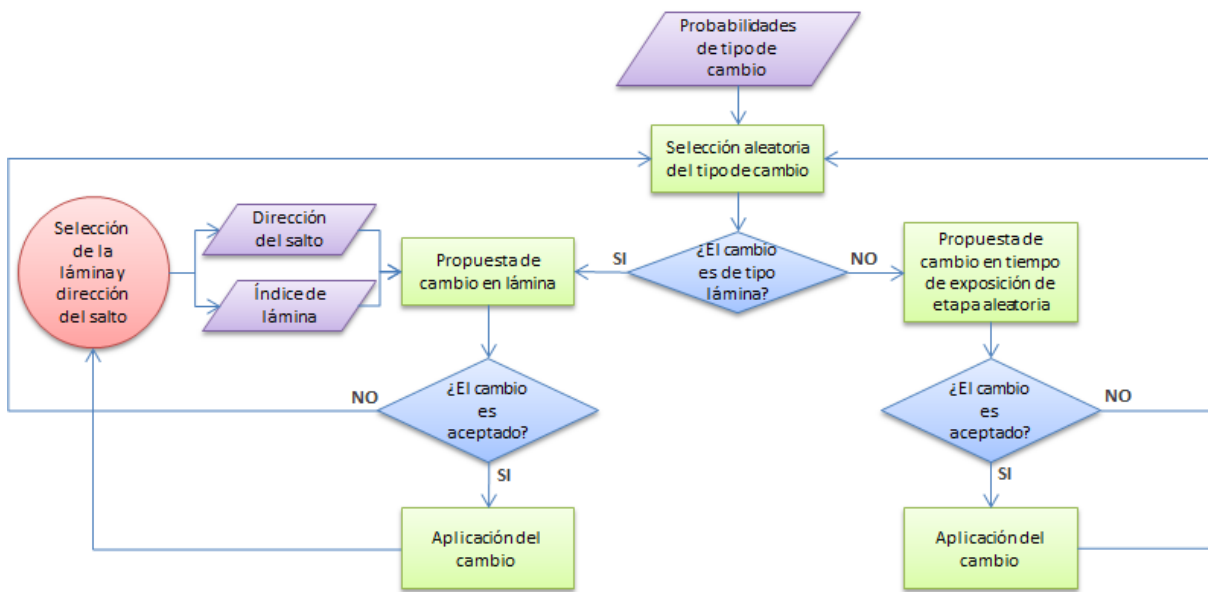


Figura 3.10: Diagrama de flujo de la propuesta de tipo de cambio.

Con este método de propuesta de cambios, en el momento en que se empieza a adaptar una lámina de una apertura concreta y el salto propuesto es en una dirección favorable (que cierra una zona en la que se radia a OAR o que abre una zona en la que se radia CTV) en las siguientes iteraciones se adaptarán las láminas vecinas. Y se propondrán movimientos sobre las láminas adyacentes en la misma dirección, aprovechando que hay correlación espacial. En el momento en que un salto propuesto en una lámina es rechazado por *simulated annealing*, se corta el proceso de propuesta de saltos en láminas de esa apertura. Con ello, el impacto en la dosis debido a cambios en láminas es mucho mayor y se equilibra con el impacto en cambios sobre tiempos de exposición.

Capítulo 4

Resultados

4.1. Presentación del Caso Clínico

Se ha considerado un caso real habitual de cáncer de próstata (CTV) de difícil tratamiento debido a la proximidad del recto y la vejiga (OAR's). Las planificaciones se han realizado sobre el PTV (*Planification Target Volume*), que es un volumen ampliado del CTV, y añade una zona de margen para prevenir problemas causados por movimientos del paciente durante la administración del tratamiento.

Las especificaciones de dosis dadas por el radioterapeuta son las siguientes:

- Dosis media para el CTV de 7200cGy.
- Punto de control 1: El 40 % de la dosis máxima (es decir, 2880cGy) no debe superar el 70 % del volumen del OAR.
- Punto de control 2: El 70 % de la dosis máxima (es decir, 5040cGy) no debe superar el 40 % del volumen del OAR.
- No deben aparecer zonas de elevada concentración de dosis en el tejido externo.

El tratamiento del caso de próstata se ha realizado al considerar cinco haces equiespaciados en las posiciones angulares de 36° , 108° , 180° , 252° y 324° del brazo de radiación. La proyección de los órganos sobre el plano de isocentro puede verse en la Figura 4.1.

En cada haz, se ha considerado una planificación que contenga 5 segmentos (aperturas) por haz. Cada una de ellas se inicializa con la silueta de la proyección del CTV en el plano perpendicular al haz, conocida como *Beam Eye of View* o BEV. El tiempo de exposición inicial para todas las aperturas será de 3,0 unidades de monitor (UM), unidad empleada en los aceleradores lineales para medir el nivel de radiación administrado. Los segmentos iniciales pueden verse en la Figura 4.2.

En los siguientes apartados se va a proceder a comparar los resultados entre una optimización original sin aplicar las estrategias desarrolladas y una optimización con el control de la regularidad en la función objetivo y *simulated annealing* aplicado a la propuesta de cambios en tiempos de exposición. Por último, se mostrará una optimización en la que se ejecuta la propuesta de cambio de láminas al considerar movimientos sobre láminas contiguas adyacentes.

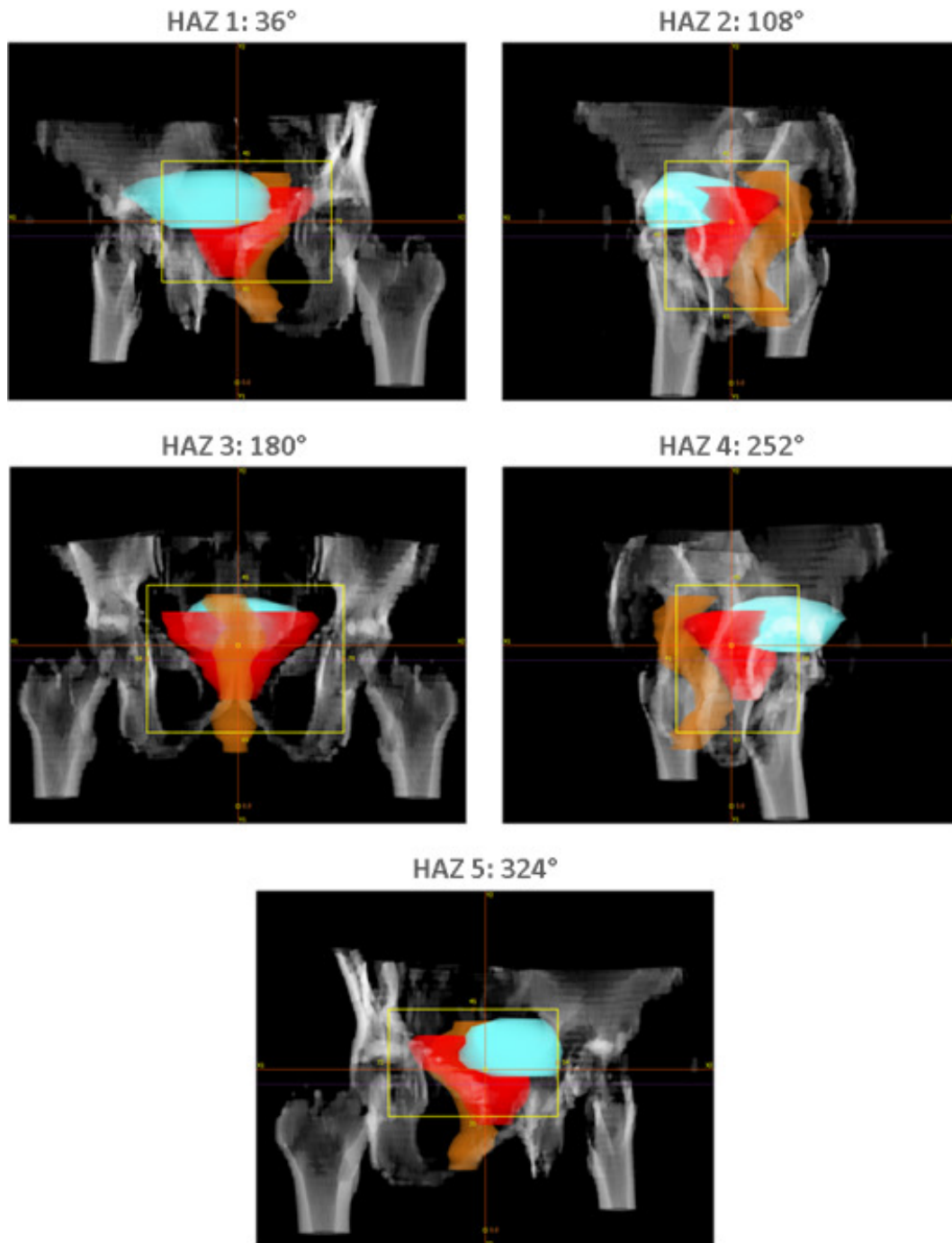


Figura 4.1: Proyección de los órganos sobre el plano de isocentro de todos los haces. Puede verse la próstata en rojo, la vejiga en azul y el recto en marrón.

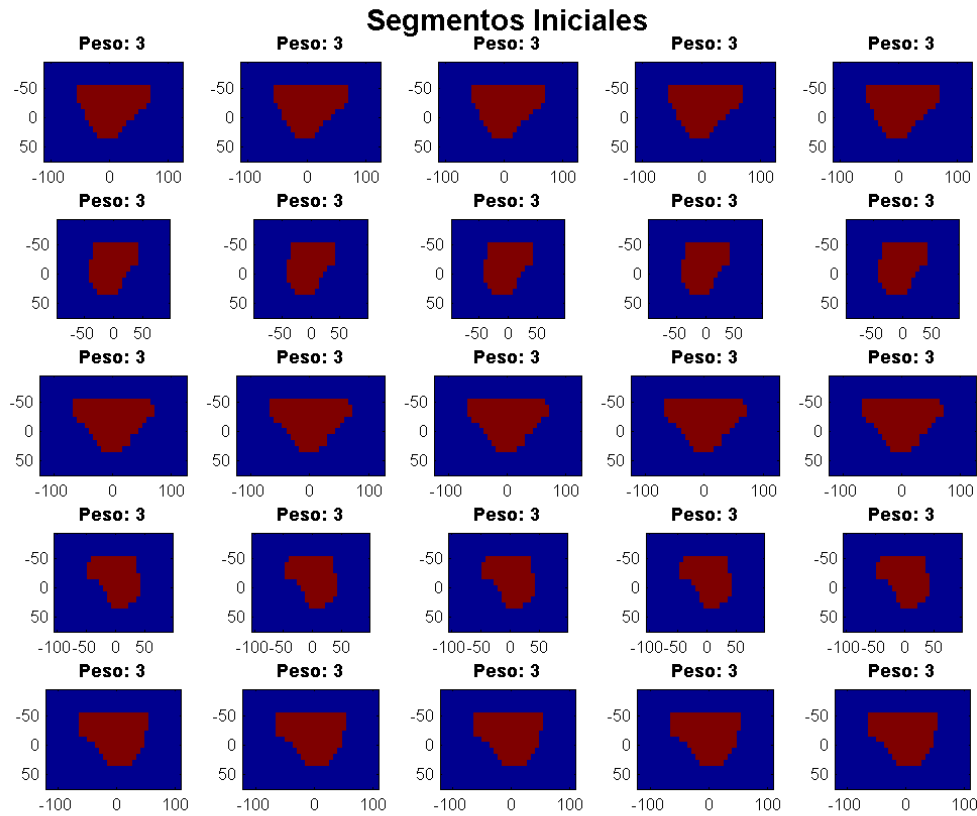


Figura 4.2: Aperturas y tiempos de exposición iniciales de los 5 haces de la planificación.

4.2. Optimización con Compacidad y *Simulated Annealing* en los Tiempos de Exposición

En este apartado se van a mostrar resultados de una optimización en la que se ha activado el control de la regularidad en la función objetivo y la propuesta de cambios en tiempos de exposición mediante *simulated annealing*.

Con la estrategia del control de la regularidad se pretende demostrar que la problemática existente explicada en el Apartado 3.4.1 en la que las aperturas finales no llegaban a esquivar al recto situado en medio, queda solucionada, lo cual genera un algoritmo más robusto. En la Figura 4.3 puede comprobarse que en el haz 3, el correspondiente a los 180°, hay aperturas que han esquivado al recto sin ningún problema, y esas mismas aperturas han adquirido un tiempo de exposición más elevado pudiendo radiar a la zona del CTV sin afectar al OAR. En la matriz de fluencia de dicho haz puede apreciarse que la dosis recibida es muy pequeña en la zona en donde se encuentra el recto.

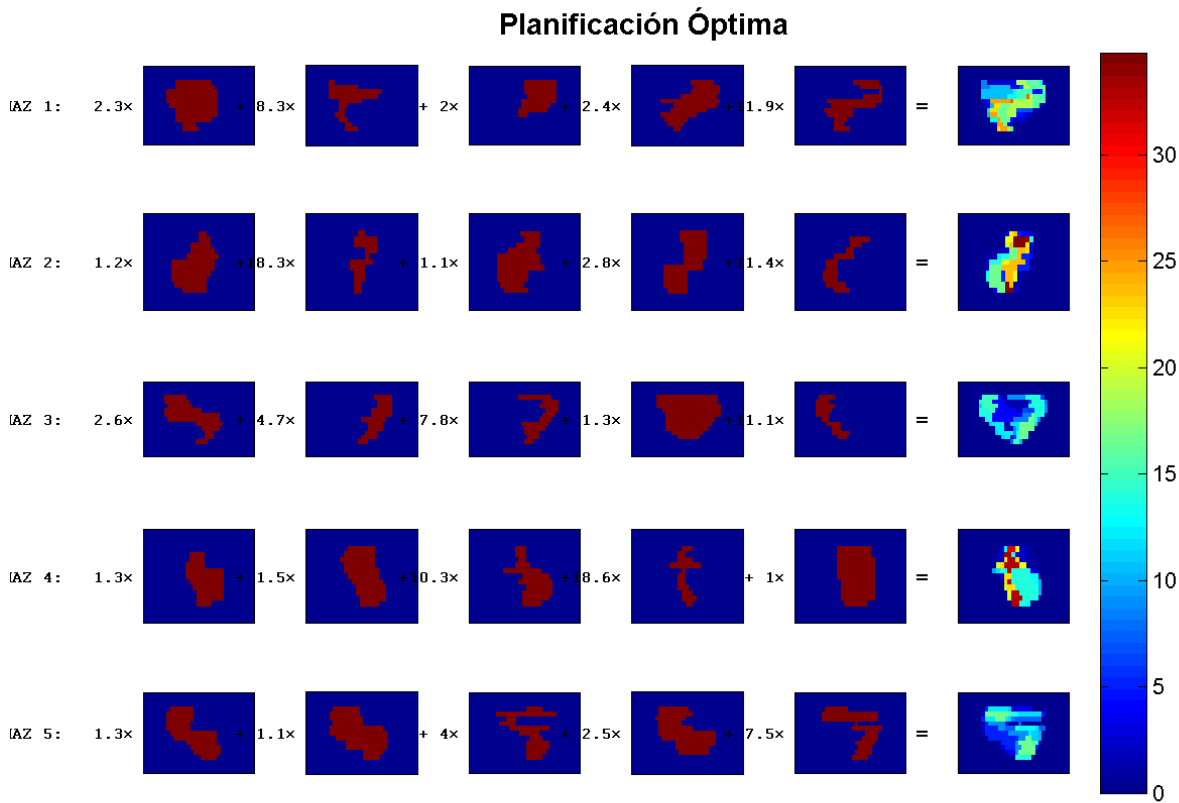


Figura 4.3: Etapas de radioterapia óptimas obtenidas con el algoritmo DAO. El control de la regularidad ha sido interno a la función objetivo.

La evolución de la función objetivo es la de la Figura 4.4, donde puede verse cómo el valor de la función objetivo se va reduciendo a medida que avanza el algoritmo.

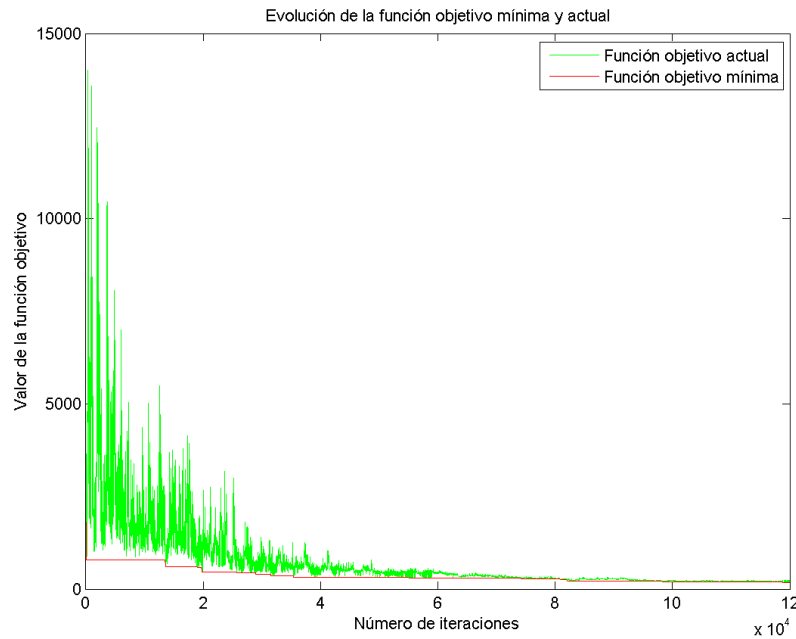


Figura 4.4: Evolución de la función objetivo y de la óptima en cada momento.

Si se quiere ver detallado los valores de la función objetivo término a término, en la Figura 4.5 se muestran como áreas, de forma que el valor de la función objetivo total es la suma de las áreas de cada uno de los términos. Se observa claramente que al principio de la optimización, la mayor penalización está en el término de restricción de dosis por puntos de control de los OAR (naranja), y que además se producen muchas inestabilidades. Éstas son provocadas por la filosofía de *simulated annealing* de **aceptar cambios a peor configuración, con mayor probabilidad en la fase inicial del proceso del algoritmo**. La penalización por incumplimiento de dosis en el CTV (azul) es creciente al principio, y decreciente después. Esto es así debido a que se ha realizado con la inicialización de las aperturas con la silueta del BEV del CTV ya es inicialmente óptima si sólo se tiene en cuenta el CTV, por lo que cualquier cambio aplicado empeora desde el punto de vista del CTV. A medida que avanza el algoritmo, se optimiza el conjunto de restricciones de dosis y regularidad. Con respecto al término de la regularidad (marrón), que puede verse también en una gráfica por separado en la Figura 4.6, al principio también es creciente, pues la inicialización con la silueta del BEV del CTV ya es inicialmente bastante regular, y cualquier cambio al principio del algoritmo para optimizar el conjunto empeora desde el punto de vista de la regularidad.

El propósito de controlar la regularidad en la función objetivo es que se permita libertad al algoritmo en las primeras etapas del mismo para encaminarse hacia la solución óptima. Y una vez allí, empezar a ser tenida en cuenta para que las aperturas finales fueran regulares. En la Figura 4.7 pueden verse las aperturas de una planificación intermedia, momento en que todavía son poco regulares. Sin embargo, si vemos las aperturas óptimas de la Figura 4.3, se puede comprobar que la planificación óptima final tiene aperturas regulares, además de haberse solucionado la problemática del haz a 180° antes comentada.

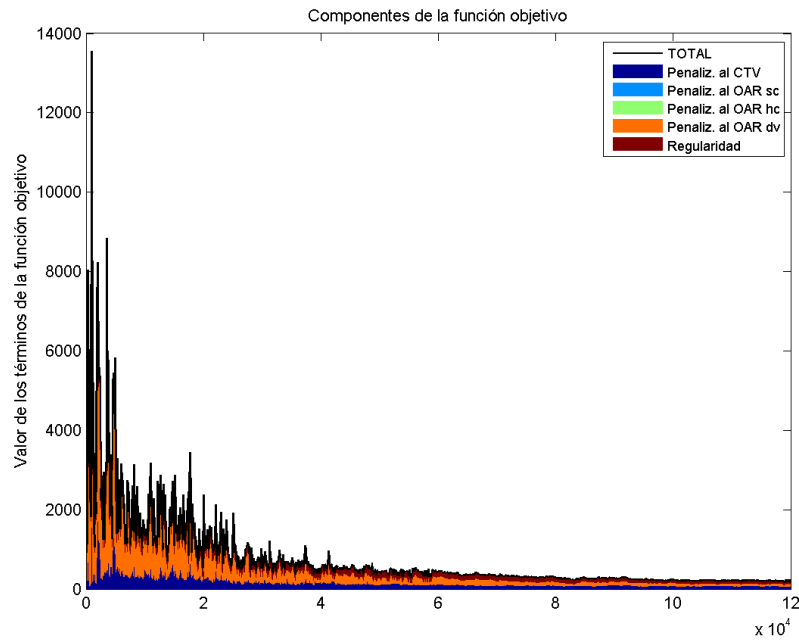


Figura 4.5: Evolución de los términos de la función objetivo expresados como áreas.

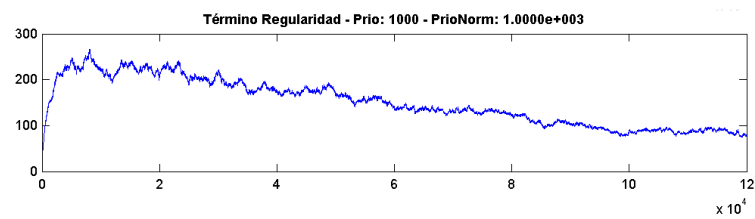


Figura 4.6: Evolución del término de la función objetivo referente a la regularidad de las aperturas.

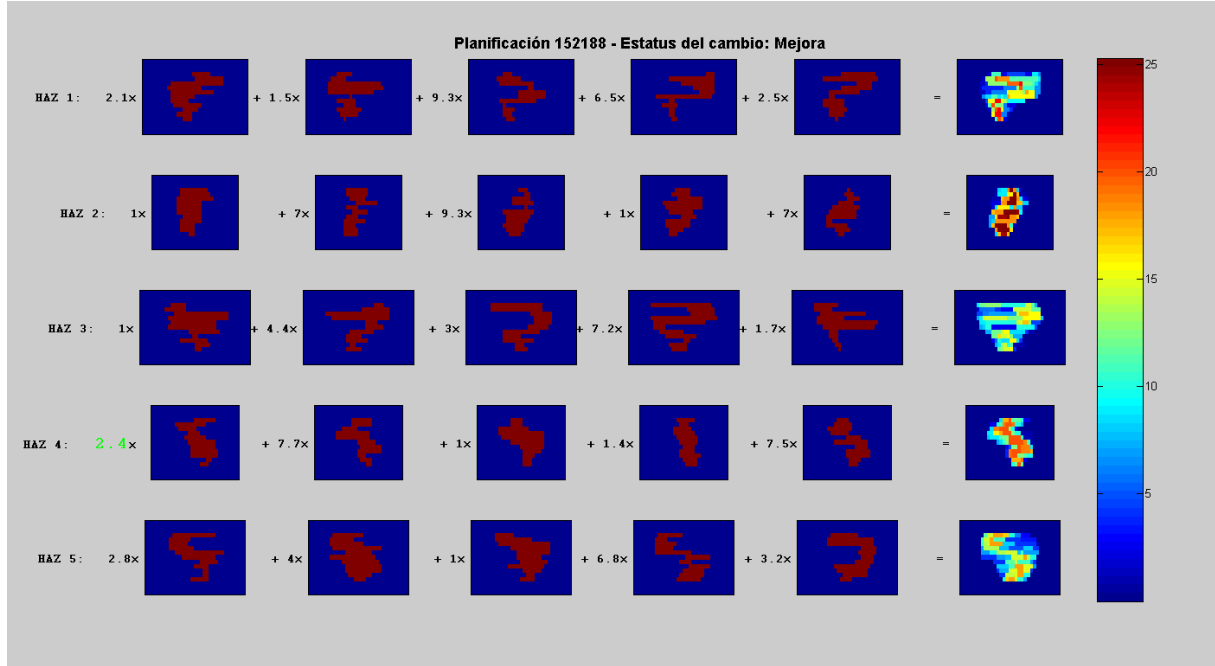


Figura 4.7: Aperturas de una planificación intermedia del algoritmo DAO. Las aperturas son poco regulares.

La aplicación de *simulated annealing* en la propuesta de los cambios en tiempos de exposición ha permitido reducir la dependencia del algoritmo con el tiempo de exposición inicial, y de esta forma se ha conseguido una optimización de la función objetivo más eficiente (grandes saltos al principio la encaminan hacia la solución óptima, y pequeños saltos al final realizan un ajuste fino).

Finalmente, el HDV de la planificación óptima de la Figura 4.8 muestra cómo se han cumplido las especificaciones de dosis, aunque la dosis en el tumor (CTV) no es muy homogénea.

4.3. Propuesta de Cambios en Láminas Inteligente

La propuesta de cambios en láminas inteligente consistente en que una vez aplicado un salto sobre la lámina de una apertura en una dirección, se proponen saltos en la misma dirección para las láminas adyacentes hasta que *simulated annealing* rechazase un cambio, pretende igualar el impacto sobre la dosis de ambos tipos de cambios. Además, esta estrategia hace que el algoritmo sea más eficiente, pues las láminas se adaptan a los perfiles de los órganos en muchas menos iteraciones.

La Figura 4.9 muestra el impacto sobre la dosis de los 25 cambios consecutivos que se han aplicado sobre las láminas de la etapa 5 del haz 3.

Adicionalmente, con esta nueva propuesta se favorece el equilibrado del impacto sobre la dosis con respecto a un cambio sobre el tiempo de exposición. El impacto sobre la dosis debido a un cambio en un tiempo de exposición (HDV de la Figura 4.10) ahora es comparable al cambio

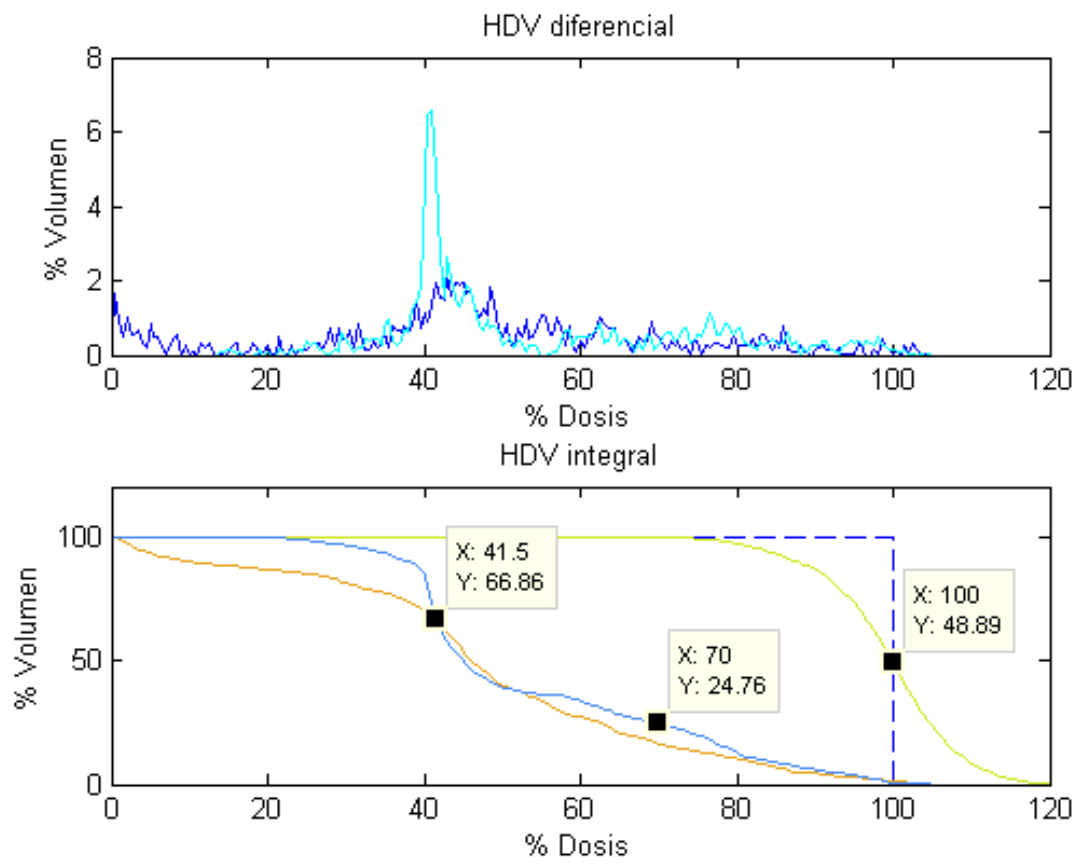


Figura 4.8: Histograma Dosis-Volumen.

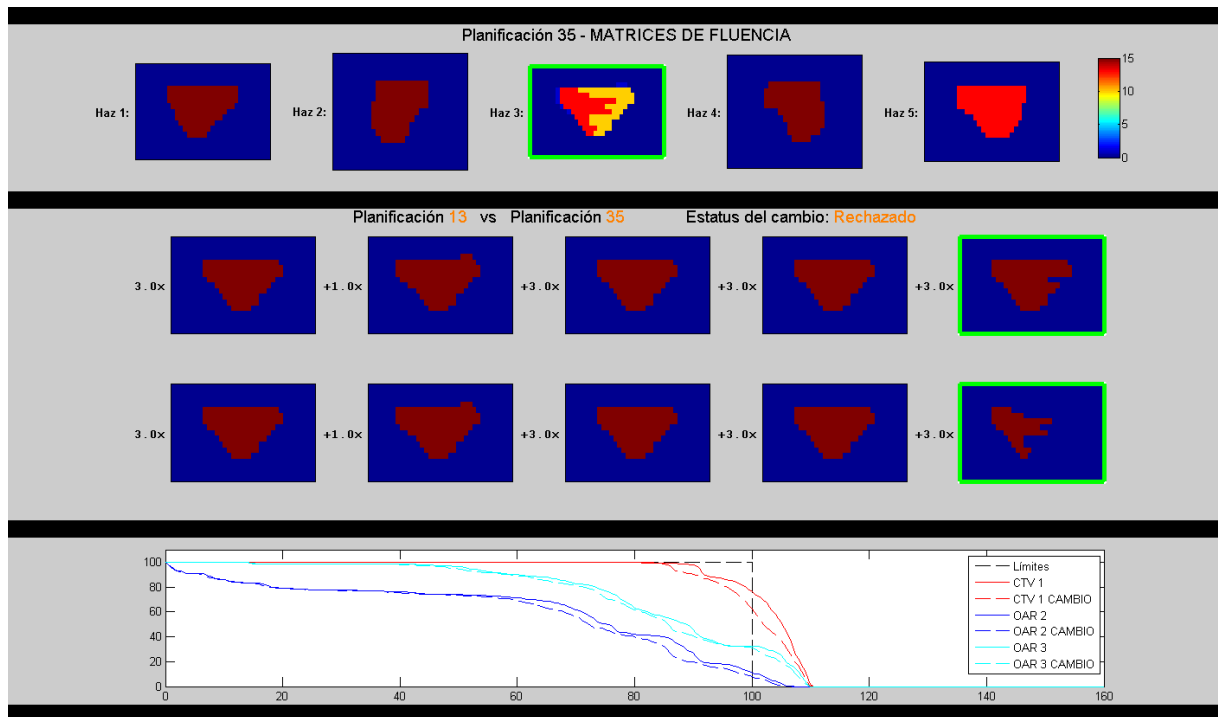


Figura 4.9: Fotograma del vídeo de evolución del HDV. Propuesta de cambio en las láminas de la etapa 5 del haz 3.

sobre un grupo de láminas (el mostrado en el HDV de la Figura 4.9).

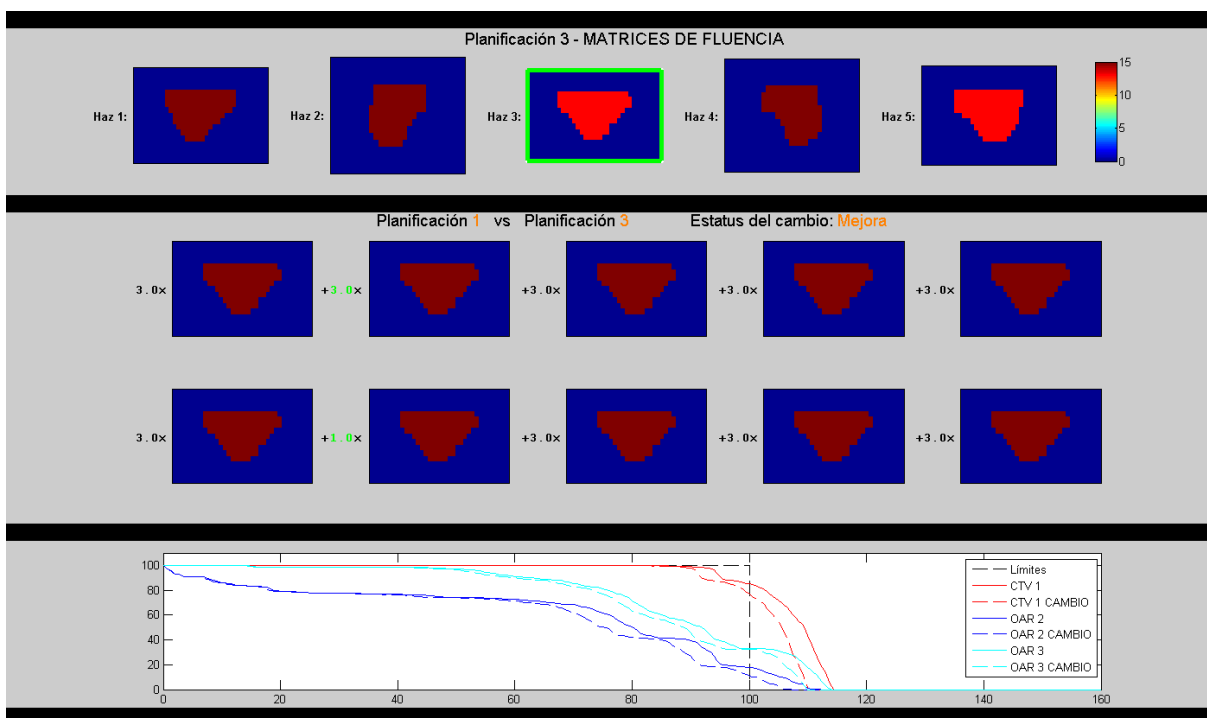


Figura 4.10: Fotograma del vídeo de evolución del HDV. Propuesta de cambio en el tiempo de exposición de la etapa 2 del haz 3.

Capítulo 5

Prácticas en Centro Médico

5.1. Planificación de un Tratamiento

El trabajo experimental ha sido realizado en el servicio de Física y Protección Radiológica del Hospital Clínico Universitario Lozano-Blesa de Zaragoza, donde el equipo de radiofísicos del centro es responsable de la obtención y verificación de las planificaciones radioterápicas que se administran a los pacientes en dicho centro clínico.

Durante mi estancia en el centro pude observar en qué consiste el trabajo diario de un radiofísico y entender cuáles son los problemas con los que habitualmente se enfrenta. El objetivo final de las prácticas allí realizadas era comprender toda esa problemática y tenerla en cuenta, tanto para mejorar los resultados en mi trabajo, como para pensar en ideas a desarrollar en el futuro que pudieran facilitar el trabajo que allí se realiza.

El software de apoyo que utilizan en dicho hospital es PCRT. Este software parte de unas imágenes de tipo TAC del paciente para delimitar los órganos, y sobre ellas permite diseñar la planificación radioterápica. Después, es capaz de realizar medidas de la dosis 3D recibida por los órganos.

El radiofísico comienza su trabajo con un caso clínico concreto decidiendo las dosis máximas para los OAR y recomendadas para los CTV. Para ello se basa en los criterios médicos impuestos para ese caso clínico concreto. En el Apartado 1.3 se explicaron los problemas de radiación de fuga, emisión de neutrones, incertidumbre, dispersión de la dosis, y efecto *tongue & groove*, y se comentó que es de vital importancia diseñar tratamientos de poca duración y cuyas aperturas tengan una cierta regularidad.

La primera tarea es **determinar los ángulos óptimos de los haces**, labor que realiza de forma completamente manual según su experiencia y en base al tipo de cáncer a tratar. Como criterio a seguir busca ángulos desde los que se vea gran parte del CTV cuya proyección no intersecte con los OAR.

A continuación se pasa a la obtención de la planificación, donde se imponen las dosis objetivo y las prioridades de los órganos según el sea el caso clínico. Mediante técnicas FMO se obtienen las aportaciones de los haces (matrices de fluencia). En este punto es donde mi trabajo difiere del que realizan ellos, pues en mi caso empleo PCRT únicamente para exportar los datos clínicos y utilizarlos en *Matlab* para aplicar una técnica de optimización con DAO no incluida en PCRT.

A diferencia de los cálculos de dosis que se realizan en *Matlab*, el sistema PCRT considera la dosis que reciben los órganos debido a la radiación que atraviesa las láminas (pues aunque estén cerradas la atenuación no es total) y la radiación que pasa por los huecos existentes entre las láminas. Por ello, sería recomendable que desde *Matlab* **se tuvieran en cuenta dichas dosis en el modelo de radiación**.

Una vez obtenidas las fluencias el radiofísico las modifica manualmente, eliminando zonas de dosis muy separadas del CTV de poca área. Esto es debido a que sobre dichas celdas se aplica radiación que alcanza al CTV sólo por efecto del modelo de *pencil beam*, pero que aportan una dosis insignificante al CTV. Por contrapartida, en mi trabajo con DAO **se impone directamente un límite de área en las aperturas dentro de la propia optimización**.

El siguiente paso es el de la descomposición de las matrices de fluencia en etapas administrables por el acelerador. Se impone un área mínima. Un problema habitual de FMO, como ya se ha explicado en el Apartado 2.3, es que origina, y por ello **es preferible emplear DAO** aunque ello exija un mayor estudio.

Con las etapas de radioterapia calculadas, se calculan las dosis 3D en los órganos y el HDV. La dosis hay que normalizarla, de manera que la dosis media recibida por el CTV sea la prescrita. Si el CTV recibe unos máximos de dosis bastante por encima de la dosis recomendada, al normalizar pueden provocar que no se cumplan los límites dosimétricos en los OAR y la planificación no sea válida. En estas situaciones, el radiofísico pasa por una tarea de localizar en el volumen del CTV esas regiones de alta dosis, y de ir cerrando manualmente láminas que afectan a dichas regiones. Este es un proceso muy largo y tedioso, y cada vez que se cambia una lámina la planificación queda alterada.

5.2. Verificación de la Planificación

Una vez se tiene diseñada la planificación mediante PCRT llega el momento de realizar la verificación del tratamiento. Este es un proceso cuyo objetivo es comprobar experimentalmente que las dosis virtuales medidas por PCRT son las reales y detectar posibles desajustes del acelerador o el sistema MLC. El proceso de verificación consta de los siguientes pasos:

1. Verificación virtual con PCRT:

Se carga un maniquí virtual cuya densidad es la del agua (muy parecida a la de una persona) y se realizan medidas de dosis en puntos y planos concretos mediante diversos algoritmos. Si hay errores de dosis en planos concretos, habrá que realinear las aperturas. Si el error de dosis es el mismo para todo el volumen, será preciso corregir el escalado del HDV.

2. Verificación física con dispositivos EPID (*Electronic Portal Imaging Device*):

Empleando ya el acelerador lineal y maniquíes reales rellenos de agua sólida (material sólido con la misma densidad que el agua) como el de la Figura 5.1, se realizan medidas de dosis con un dispositivo EPID (Figura 5.2). Este dispositivo proporciona mapas de dosis, aunque con unos niveles que sufren un escalado (uniforme para todos los puntos). Con esta verificación se pueden detectar problemas físicos asociados al acelerador, como puede ser un desalineamiento de las láminas. En tal caso, se procedería a realizar un reajuste del acelerador por parte de técnicos especialistas.



Figura 5.1: Maniquí relleno de bloques de agua sólida que permiten dejar un hueco en aquél punto en el que se quiere añadir una sonda de medición.

3. **Verificación física con dispositivos MatriXX:** El dispositivo MatriXX empleado en el centro clínico es un sistema detector bidimensional de 1020 cámaras de ionización con un área activa de $24,4\text{cm} \times 24,4\text{cm}$ y con una distancia entre ellas de $7,62\text{mm}$, que proporciona unos perfiles de dosis exactos. Este dispositivo puede verse en la Figura 5.3. Empleando también un maniquí de agua sólida (ver Figura 5.4), los mapas de dosis exacta del dispositivo MatriXX permiten detectar errores en la dosis cometida por el acelerador al compararlo con la obtenida en PCRT (que también ha sido verificada). Para resolverlo, tras una calibración de la medida del error, se reajustan los niveles de exposición de la radiación.

Todo este proceso de verificación es lo que hace que los tratamientos de radioterapia que se administran sean seguros. Cualquier tratamiento obtenido mediante el algoritmo DAO que se presenta en el presente trabajo debería pasar por los mismos procesos de verificación dosimétrica.

5.3. Administración del Tratamiento

En el momento de administrar el tratamiento sobre el paciente real, el personal auxiliar colocan al paciente siempre en la misma posición. Para asegurarse, realizan una pequeña captura de dosis con el dispositivo EPID para localizar puntos clave en la fisiología del paciente y emplearlos como referencia en el alineamiento. Tal y como pude observar en un tratamiento real, la fisiología interna del paciente cambia cada día, pues los órganos cambian de posición en función del contenido del estómago, intestino, vejiga, etc. Por eso, **la alineación perfecta no es posible**, y la dosis que recibe el paciente nunca llega a ser exactamente la planificada. La situación se agrava cuantas más sesiones tiene que recibir el paciente. Y por eso, **el empleo de**



Figura 5.2: Acelerador lineal Oncor 6MW del Hospital Clínico Lozano Blesa. Dispositivo EPID resaltado en rojo.

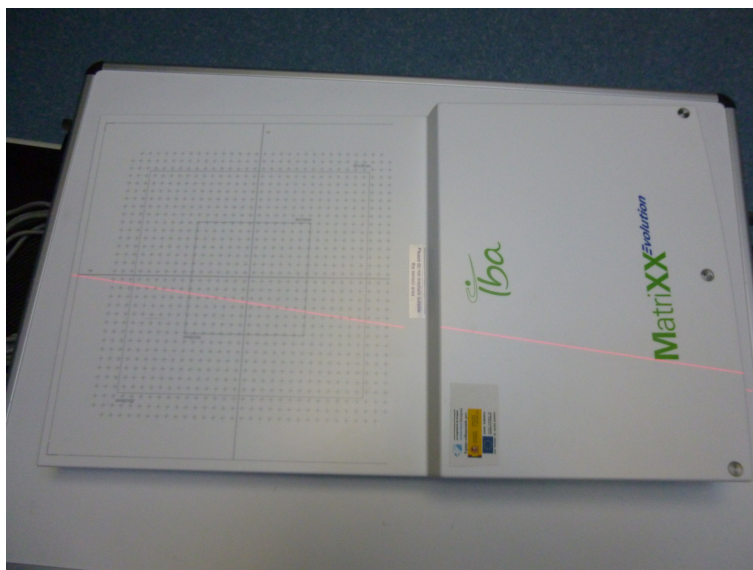


Figura 5.3: Dispositivo MatriXX empleado en el Hospital Clínico Lozano Blesa.



Figura 5.4: Dispositivo MatriXX introducido dentro del cuerpo de un maniquí de agua sólida.

técnicas DAO que proporcionan planificaciones con menor número de etapas puede ser algo recomendable.

Una sesión de radioterapia suele durar unos 10 minutos. Cada una consiste en aplicar todas las etapas de radioterapia diseñadas en la planificación pero dividiendo el tiempo de exposición en sesiones de 200cGy. Una buena parte del tiempo empleado es debido al movimiento del brazo del acelerador y del movimiento de las láminas del MLC de una etapa a la siguiente. Para mi actual trabajo, **es importante tener en cuenta este aspecto y priorizar la obtención de aperturas donde el tiempo que tardan las láminas de pasar de una apertura a la siguiente sea mínimo. Además, convendría controlar la forma de las aperturas y ordenarlas en el sentido correcto óptimo para minimizar el tiempo de trayectoria entre una apertura y la subsiguiente.**

Mientras se está administrando la radiación al paciente, el empleo del dispositivo EPID permite ir realizando una monitorización de la dosis que recibe el paciente que, como ya se ha dicho, nunca es igual a la diseñada previamente. Esta información permite reajustar la planificación para sesiones posteriores de manera que se minimiza el error cometido. Es evidente que **utilizar la información proporcionada por el dispositivo EPID al objeto de reajustar las planificaciones DAO sería muy recomendable, aunque no trivial.**

Capítulo 6

Conclusiones y Líneas Futuras

6.1. Conclusiones

Este trabajo se ha centrado en el estudio de los diferentes tipos de parámetros que aparecen en el proceso de planificación de radioterapia mediante técnicas DAO. En concreto al utilizar el método *simulated annealing*.

Conviene señalar que las técnicas FMO se consideran dosimétricamente superiores. No obstante, en muchas ocasiones generan unos tratamientos que no son admisibles clínicamente debido al elevado número de etapas que producen, ya que los pacientes reciben una gran cantidad de dosis de radiación de fondo que no se tiene en cuenta en los modelos y que pueden provocar cánceres secundarios.

Las técnicas DAO, por otro lado, permiten fijar a priori el número de aperturas en cada haz e imponer más fácilmente las restricciones del colimador MLC, proporcionando tratamientos clínicamente admisibles. Pero como contrapartida, las soluciones obtenidas para los tratamientos dependen fuertemente del valor de los parámetros iniciales del proceso de optimización (*simulated annealing*), de modo que la calidad dosimétrica suele ser inferior a la calidad de FMO.

Con todo esto, en el presente trabajo se ha profundizado en la comprensión de la dependencia de DAO con los parámetros iniciales, con la finalidad de reducir dicha dependencia y conseguir implementar un algoritmo DAO robusto, apto para cualquier caso clínico y de mayor eficiencia. Se ha desarrollado un sistema de monitorización del algoritmo *simulated annealing*, incorporando un control en tiempo real sobre diversos parámetros que afectan a los resultados de la planificación. Esta monitorización ha servido de herramienta para encontrar las debilidades detectadas inicialmente. El sistema de monitorización ha consistido en:

1. Monitorización de la evolución de las etapas de radioterapia:

Almacenando las planificaciones intermedias que se van proponiendo en el proceso de optimización, se construye un vídeo cuyos fotogramas muestran la evolución de las etapas de radioterapia, es decir, las aperturas y tiempos de exposición que generan las fluencias de cada haz. Esta herramienta desarrollada permite ver cómo DAO va proponiendo cambios en las láminas y los tiempos de exposición, lo que permite detectar estancamientos, bloqueos, proposición de cambios caótica, ineficiencia . . . Gracias a esta monitorización se detectaron dos limitaciones importantes en DAO:

- El control de la regularidad de las aperturas que se aplicaba originalmente era muy estricto, e impedía que las aperturas se adaptaran a la forma de los órganos. Como solución, se pasó a realizar el **control de la regularidad** mediante un término que mide la compacidad de la apertura en la función objetivo. De esta forma, se permiten inicialmente aperturas poco regulares, dejando libertad al algoritmo para que se adapten a la forma de los órganos, y en las últimas iteraciones del algoritmo tiendan a ser regulares.
- Los cambios en los tiempos de exposición estaban muy restringidos, y había mucha dependencia con la elección del tiempo de exposición inicial. Aplicando un método de propuesta de cambios regulado por *simulated annealing* se consiguió eliminar dicha dependencia y aumentar la eficiencia del algoritmo.

2. Monitorización de los HDV:

Con las planificaciones intermedias almacenadas se genera un vídeo cuyos fotogramas muestran la evolución de los HDV que permite ver cómo cambia la dosis que reciben los órganos. Con esta herramienta se puede ver el impacto en la dosis que tiene cada tipo de cambio, y cómo afectan las distintas prioridades a las dosis recibidas por los órganos. Se pudo comprobar que el impacto en la dosis de un cambio en un tiempo de exposición era mucho mayor que el de un cambio en una lámina. Para compensarlo, se ideó y desarrolló un método de propuesta de cambios en láminas inteligente, el cual tendía a mover láminas adyacentes en la misma dirección. De esta forma, las láminas de una apertura se adaptan muy rápido a los contornos de los órganos y el impacto en la dosis de los dos tipos de cambio queda más equilibrado.

3. Interfaz de Control de DAO:

Esta herramienta ha sido desarrollada para tener un control total del algoritmo DAO en tiempo real. Realiza la lectura de los ficheros con datos clínicos y la configuración inicial de los parámetros. Permite visualizar la configuración inicial de las etapas de radioterapia y de las fluencias. Una vez iniciado el algoritmo de optimización va mostrando en tiempo real la evolución de la función objetivo, del HDV y de las matrices de fluencia. En cualquier momento se pueden modificar los parámetros que gobiernan el algoritmo, y así ver su efecto inmediato y lo que le cuesta al algoritmo DAO adaptarse a dicho cambio. Además, si se pausa la optimización, permite visualizar las etapas y fluencias de la planificación que se tienen en ese momento se está analizando. Es una herramienta de gran utilidad tanto de apoyo en el desarrollo investigador como desde el punto de vista didáctico, sirviendo muy bien para entender y explicar el algoritmo DAO y permitir a personas ajenas familiarizarse con el manejo.

El trabajo práctico realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano-Blesa de Zaragoza ha sido muy instructivo, y ha arrojado diversas ideas que permitirán mejorar los resultados de mi trabajo en un futuro.

Las aportaciones que podrían ofrecerse al servicio de Física y Protección Radiológica a través de la inclusión de mi trabajo en el software PCRT desarrollado por Técnicas Radiofísicas S.A. son:

- Optimización con DAO en vez de con FMO para obtención de planificaciones con menor número de etapas (menor dosis de fondo que recibe el paciente).

- Límite del área de las aperturas en la propia optimización con DAO, evitando el recorte manual que ellos realizan.
- Límite de dosis máxima en el CTV para evitar sobredosis que invaliden la planificación tras normalizar. Con esto se podría evitar el cierre de láminas manual que realizan los radiofísicos para eliminar las zonas de sobredosis.

Las mejoras que podrían aplicarse a mi actual trabajo gracias a lo allí aprendido son:

- Incluir en el modelo de cálculo de la dosis la causada por la radiación que atraviesa las láminas cerradas y la causada por la radiación que pasa por los huecos entre las láminas.
- Realizar las verificaciones de los tratamientos.
- Control en la forma de las aperturas de un haz de manera que se minimice el tiempo que tardan las láminas del MLC en pasar de una apertura a la siguiente. Se reduciría la duración de la sesión de radioterapia, lo cual también reduciría las listas de espera en el uso del acelerador.
- Reajuste automático del tratamiento tras cada sesión a partir de la información de dosis captada por el sensor de tipo EPID, empleando técnicas DAO.

6.2. Líneas Futuras

En base a los resultados obtenidos en el proyecto, las líneas inmediatas de investigación se dirigen en torno a los siguientes aspectos:

1. Control total del impacto de un cambio en la dosis y aplicación sólo donde se necesita.

Conociendo exactamente el impacto en la dosis de cada tipo de cambio, se propone plantear cambios sólo en aquellas etapas o láminas concretas que están incumpliendo restricciones. La forma de encontrar las láminas y tiempo de exposición concretas en cada momento puede basarse en:

- **Criterio 2D:** A partir de las regiones de los órganos en la proyección de los mismos sobre el plano perpendicular al haz, se buscan las láminas y etapas que afectan a las regiones donde se incumplen las restricciones.
- **Criterio 3D:** A partir de la localización de aquellos vóxeles en donde se incumple las restricciones de dosis, se buscan las láminas y etapas que afectan a cada vóxel, mirando también las direcciones óptimas desde las cuales radiar a dicho vóxel.

2. Implementación de una función objetivo que trabaje directamente sobre el HDV:

La optimización se realizaría adaptando las curvas de dosis de los HDV a la forma del histograma prescrito por el especialista médico o radioterapeuta.

3. Mejora del modelo de cálculo de la dosis:

Implementar un cálculo de la dosis que también tenga en cuenta la dosis debida a la radiación que atraviesa las láminas cerradas y la debida a la radiación que pasa por los huecos entre las láminas.

4. Arcoterapia:

Esta técnica se basa en la emisión de radiación mientras el brazo del acelerador realiza un giro completo alrededor del paciente, para lo cual utiliza geometría cilíndrica. Su desarrollo exige la determinación de la cantidad de radiación que debe emitir el haz, así como las formas de la apertura del colimador en cada posición. Los métodos DAO desarrollados podrían servir como punto de partida para determinar dichas aportaciones.

Bibliografía

- [1] A. Cabanes Domenech, B. Pérez-Gómez, N. Aragonés, M. Pollán, and G. López-Abente, “La situación del cáncer en España, 1975-2006,” tech. rep., Instituto de Salud Carlos III, 2009.
- [2] D. Garijo Diez, *Desarrollo de técnicas basadas en la optimización directa de aperturas aplicadas a radioterapia IMRT para el tratamiento del cáncer*. PFC de Ingeniería de Telecomunicación dirigido por J. Artacho Terrer. Universidad de Zaragoza, 2010.
- [3] J. Sanjuán Almería, *Estudio de procesos de inicialización de las máscaras en técnicas de optimización directa de aperturas aplicadas en tratamientos de radioterapia*. PFC de Ingeniería de Telecomunicación dirigido por J. Artacho Terrer. Universidad de Zaragoza, 2012.
- [4] D. M. Shepard, M. A. Earl, X. A. Li, S. Naqvi, and C. Yu, “Direct aperture optimization: A turkney solution for step-and-shoot imrt,” *Med. Phys.*, 2002.
- [5] M. A. Earl, D. M. Shepard, S. Naqvi, X. A. Li, and C. X. Yu, “Inverse planning for intensity-modulated arc therapy using direct aperture optimization,” *Phys. Med. Biol.*, 2003.
- [6] Z. Jiang, M. A. Earl, G. W. Zhang, C. X. Yu, and D. M. Shepard, “An examination of the number of required apertures for step-and-shoot imrt,” *Phys. Med. Biol.*, 2005.
- [7] G. Zhang, Z. Jiang, D. Shepard, M. Earl, and C. Yu, “Effect of beamlet step-size on imrt plan quality,” *Med. Phys.*, 2005.
- [8] E. Bribiesca, “Measuring 2-d shape compactness using the contact perimeter,” *Computers Math. Applic.*, 1997.

