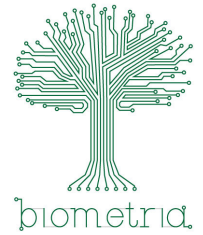


# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 27/08/2024.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu  
Programa de Pós-graduação em Biometria



# **Modelos de otimização aplicados ao problema de planejamento de radioterapia IMRT**

Juliana Campos de Freitas

Botucatu  
2023

Juliana Campos de Freitas

# **Modelos de otimização aplicados ao problema de planejamento de radioterapia IMRT**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

**Orientadora:** Profa. Dra. Daniela Renata Cantane

**Coorientadora:** Profa. Dra. Thalita Monteiro Obal

Botucatu  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Freitas, Juliana Campos de.

Modelos de otimização aplicados ao problema de planejamento de radioterapia IMRT / Juliana Campos de Freitas. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Daniela Renata Cantane

Coorientador: Thalita Monteiro Obal

Capes: 90194000

1. Câncer - Tratamento. 2. Otimização matemática.  
3. Física médica. 4. Radioterapia. 5. Radiação - Dosagem.  
6. Radiação ionizante.

Palavras-chave: Física Médica; Matheurísticas; Modelagem matemática aplicada à física; Otimização da fluência de dose; Otimização de feixes da radioterapia.

*À minha família.*

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.”

*Albert Einstein*

# Agradecimentos

À minha família, meus pais Amauri e Mônica, e meu irmão Felipe, por serem tão presente nessa trajetória, e por aguentar meus momentos de estresse e choro, que não foram poucos. Obrigada por sonharem comigo, dar todo o apoio, e mais importante em nunca me deixar desistir.

Aos meus avós que sempre cuidaram de mim, presente ou em memória.

À toda a minha família, tios, tias e primos, em especial minhas primas irmãs Letícia e Patrícia, vocês foram um exemplo para eu seguir na carreira acadêmica.

À professora Dra. Daniela Cantane, que é muito mais que orientadora, é irmã mais velha. Obrigada pelas longas conversas, pelo apoio, ensinamentos e correções.

À minha co-orientadora Dra. Thalita Obal por ajudar e agregar neste trabalho. E à professora Dra. Helenice Florentino por sempre colaborar com ótimas ideias e sugestões.

À todos os professores, colegas e funcionários do programa de pós graduação em Biometria. Em especial ao Antone, por toda a ajuda e cafés destes anos.

Aos professores da Universidade de Coimbra, Dra. Joana Dias e Dr. Humberto Rocha, por me receberem durante o doutorado sanduíche, agregando novas ideias ao trabalho. E ao professor Dr. Dylan Jones pelo conhecimento envolvendo modelagem de programação por metas.

Aos membros da banca de avaliação por aceitarem o convite, e agregar as correções e ideias ao trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

# Resumo

O câncer se destaca entre as doenças com maior taxa de mortalidade em pessoas abaixo de 70 anos. A radioterapia é um entre os possíveis tratamentos, esta técnica possui uma fonte de radiação ionizante a qual emite certa quantidade de dose à região tumoral e é capaz de causar mutações nos tecidos, eliminando as células doentes. Porém, ao redor de células cancerosas, há células saudáveis que merecem atenção. Para um tratamento eficiente, utiliza-se ferramentas de planejamento como modelos de otimização que podem ser aplicados em casos como a escolha da conformação dos feixes e o problema de fluência de dose. Além disso, é importante considerar as restrições de dose-volume nos modelos, as quais determinam que certo volume do tecido não pode receber mais que uma quantidade específica de dose. Assim, neste trabalho são propostos dois modelos de otimização com restrição de dose-volume aplicados ao planejamento da radioterapia, sendo um deles utilizando a técnica de programação por metas. Para a resolução do modelo são utilizadas matheurísticas, sendo a metaheurística Busca em Vizinhança Variável utilizada para a escolha do conjunto de feixes e o Método de Pontos Interiores para o problema de fluência de dose. A metodologia proposta foi aplicada em diferentes casos de câncer de próstata de dois bancos de dados. Os resultados obtidos são comparados por meio de histogramas de dose-volume, gráficos de contorno e superfície de dose, além da análise dos desvios de dose de cada grupo tecidual. Outra proposta do trabalho é em relação a um método multicritério para encontrar soluções otimizadas utilizando árvores de ramificação. Este novo método é aplicado a um problema de escolha de conjunto de feixes e fluência de dose. Além disso, este método é aplicado ao modelo de programação por metas proposto para análise dos pesos envolvidos. Os resultados computacionais obtidos indicam que os modelos e métodos propostos são capazes de definir bons planos de tratamentos, e pode-se concluir que são ferramentas importantes a serem utilizadas na tomada decisão em planejamentos de radioterapia.

**Palavras-chave:** Física Médica, Modelagem matemática aplicada à física, Matheurísticas, Otimização de feixes da radioterapia, Otimização da fluência de dose.

# Abstract

Cancer ranks first among the diseases with the highest mortality rate in people under 70 years. Radiotherapy is one of the possible treatments. This technique has a source of ionizing radiation that emits a certain dosage amount to the tumor region and can cause tissue mutations, destroying diseased cells. However, cancer cells are surrounded by healthy cells that deserve special attention. For an efficient treatment, tools such as optimization planning models are used and applied in cases such as choice of beam angle conformation and the dose fluence problem. In addition, considering the dose-volume restrictions in models is relevant, which dictates that a tissue volume cannot receive more than a specific amount of dose. Thus, in this work, two optimization models with dose-volume constraints applied to radiotherapy planning process are proposed, in which one of them is proposed using a goal programming technique. Matheuristics are used to solve the model, being the Variable Neighborhood Search metaheuristic to choose the beam angle set configuration and the Interior Point Method for the dose fluence problem. The proposed methodology was applied in distinct cases of prostate cancer of two databases. The obtained results are analyzed using dose-volume histograms, contour, and dose surface graphs. Also, is done an investigation of the dose deviations for each tissue group. Another topic discussed in this thesis is the propose of a multi criteria method using branching tree to beam angle optimization and fluence map optimization problems. Furthermore, the multi criteria methods is applied to analyze priority weights for the proposed goal programming model. The computational results showed good possibilities of planning treatments, and it is possible to conclude that the proposed models are efficient tools to be applied in radiotherapy planning.

**Keywords:** Medical physics, Mathematics model applied to physics, Matheuristics, Radiotherapy beam angle optimization, Dose fluency optimization.



# Lista de figuras

Figura 1 – Acelerador Linear. Fonte: SCHLACHTER et al. (2019). . . . .	6
Figura 2 – Colimador <i>multileaf</i> e representação dos subfeixes. Fonte: DIAS et al. (2014). . . . .	7
Figura 3 – Esquema com volumes tumoral e crítico durante o tratamento, baseado em ICRU (1999). . . . .	7
Figura 4 – Região anatômica da próstata. Fonte: Instituto Vencer o Câncer (Agosto de 2021). . . . .	8
Figura 5 – Histograma de dose-volume na prática (a) e ideal (b). Fonte: MELGAREJO (2014). . . . .	8
Figura 6 – Processo de modelagem matemática (ARENALES et al., 2007). . . . .	9
Figura 7 – Representação de uma fronteira de Pareto. . . . .	11
Figura 8 – Fluxograma da matheurística utilizada para os problemas de escolha do conjunto de feixe e intensidade de dose. . . . .	31
Figura 9 – Exemplo do gráfico de boxplot. . . . .	32
Figura 10 – Vizinhança 1 - troca de posições aleatórias diferentes. . . . .	34
Figura 11 – Vizinhança 2 - inversão do vetor de feixes. . . . .	35
Figura 12 – Vizinhança 3 para o TROTS - inversão de metade do vetor de feixes. . . . .	35
Figura 13 – Vizinhança 3 para o CORT - inversão a cada 3 posições. . . . .	36
Figura 14 – Primeiros 10 nós da árvore do exemplo considerado. . . . .	39
Figura 15 – Exemplo de um processo de evolução da árvore pelo método proposto. . . . .	40
Figura 16 – Instância 1 - Histograma de dose-volume. . . . .	47
Figura 17 – Instância 2 - Histograma de dose-volume. . . . .	48
Figura 18 – Instância 3 - Histograma de dose-volume. . . . .	49
Figura 19 – Instância 4 - Histograma de dose-volume. . . . .	50
Figura 20 – Relação desvio dos tecidos e FO de todas as buscas. . . . .	51
Figura 21 – Boxplot com os 111 resultados das buscas nas vizinhanças do Modelo A. . . . .	52
Figura 22 – Comparação da curva de dose-volume - Modelo A e Modelo de FREITAS (2019). . . . .	53
Figura 23 – Curvas contorno de isodose nos testes de comparação de alteração dos modelos. . . . .	55
Figura 24 – Superfície de intensidade de dose nos testes de comparação de alteração dos modelos. . . . .	55
Figura 25 – Histogramas de dose volume para diferentes valores de $\alpha$ . . . . .	62
Figura 26 – Intensidade de dose na região central de tratamento para diferentes valores de $\alpha$ . . . . .	63
Figura 27 – Valores mínimo, máximo e médio das FO obtidas. . . . .	64
Figura 28 – Boxplot de todas as FO variando os valores de $\alpha$ . . . . .	64
Figura 29 – Variação desvios de dose tumoral para os diferentes valores de $\alpha$ . . . . .	67
Figura 30 – Histograma de dose-volume para comparar os Modelos A e B. . . . .	69

Figura 31 – Variação de dose para uma escolha de feixe. . . . .	71
Figura 32 – Variação de dose para uma escolha de feixe. . . . .	72
Figura 33 – Árvore do feixe inicial equidistante - Instância M1. . . . .	74
Figura 34 – Soluções não-dominadas do conjunto de feixe equidistante - Instância M1. . .	75
Figura 35 – Relação em pares de soluções do conjunto de feixe equidistante - Instância M1.	75
Figura 36 – Soluções não-dominadas de cada conjunto de feixes analisado - Instância M1.	77
Figura 37 – Soluções na superfície de Pareto - Instância M1. . . . .	78
Figura 38 – Árvore do feixe inicial equidistante - Instância M2. . . . .	81
Figura 39 – Soluções não-dominadas do conjunto de feixes equidistante - Instância M2. .	81
Figura 40 – Relação em pares de soluções do conjunto de feixes equidistante - Instância M2.	81
Figura 41 – Soluções não-dominadas de cada conjunto de feixe analisado - Instância M2.	84
Figura 42 – Soluções na superfície de Pareto - Instância M2. . . . .	85
Figura 43 – Árvore 9. . . . .	87
Figura 44 – Árvore 10. . . . .	88
Figura 45 – Árvore 3 - obtida com menor valor de FO na análise. . . . .	89

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Limites percentuais de dose absorvida nos diferentes OAR. Fonte: (WATER et al., 2015; ICRU, 1999; ICRU, 2010). . . . .	9
Tabela 2 – Configuração de feixes disponíveis do paciente <i>Prostate_CK_01</i> (BREEDVELD, 2020). . . . .	27
Tabela 3 – Dose prescrita e limites de dose de cada tecido para o caso <i>Prostate_CK_01</i> do banco de dados TROTS (BREEDVELD, 2020). . . . .	28
Tabela 4 – Dose determinada como meta e máxima dose obtida nos tecidos. . . . .	39
Tabela 5 – Instância 1 - Desvios de doses recebidas dos tecidos obtidos a partir do Modelo de FREITAS (2019). . . . .	46
Tabela 6 – Instância 2 - Desvios de doses recebidas dos tecidos obtidos a partir do Modelo A. . . . .	47
Tabela 7 – Instância 3 - Desvios de doses recebidas dos tecidos obtidos a partir do Modelo de FREITAS (2019). . . . .	48
Tabela 8 – Instância 4 - Desvios de doses recebidas dos tecidos obtidos a partir do Modelo A. . . . .	49
Tabela 9 – Desvios comparando os Modelos A e (FREITAS, 2019) para o mesmo conjunto de feixes. . . . .	52
Tabela 10 – Comparação de dose obtida - Modelo A e Modelo de FREITAS (2019). . . . .	53
Tabela 11 – Comparação de valores de dose para os testes de adaptação do Modelo B. . . . .	54
Tabela 12 – Comparação entre os métodos exatos. . . . .	56
Tabela 13 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 0$ . . . . .	57
Tabela 14 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 1$ . . . . .	58
Tabela 15 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 2$ . . . . .	58
Tabela 16 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 3$ . . . . .	58
Tabela 17 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 4$ . . . . .	59
Tabela 18 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 5$ . . . . .	59
Tabela 19 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 6$ . . . . .	59
Tabela 20 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 7$ . . . . .	60
Tabela 21 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 8$ . . . . .	60
Tabela 22 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 0, 9$ . . . . .	60
Tabela 23 – Conjunto de feixes em cada repetição para $\alpha = 1, 0$ . . . . .	61
Tabela 24 – Conjunto de feixes com menor valor de FO para a variação de $\alpha$ . . . . .	61
Tabela 25 – Dose máxima, mínima e média para os tecidos. . . . .	66
Tabela 26 – Valores de dose para o conjunto de feixe obtido do Modelo A. . . . .	69
Tabela 27 – Valores de dose para o conjunto de feixe obtido do Modelo B. . . . .	70
Tabela 28 – Funções definidas no matRad - Instância M1. . . . .	74

Tabela 29 – Conjunto de feixes analisados pelo método multicritério - Instância M1. . . . .	76
Tabela 30 – Feixe proposto para cada tecido - Instância M1. . . . .	79
Tabela 31 – Solução da escolha do feixe de acordo com o rank obtido no TOPSIS. . . . .	79
Tabela 32 – Funções definidas no matRad - Instância M2. . . . .	80
Tabela 33 – Conjuntos de pesos $\Delta$ utilizados no Indicador R2. . . . .	82
Tabela 34 – Conjunto de feixes analisados pelo método multicritério - Instância M2. . . . .	83
Tabela 35 – Feixe proposto para cada tecido - Instância M2. . . . .	83
Tabela 36 – Quantidade de nós obtidos em cada árvore gerada. . . . .	86
Tabela 37 – Comparação de valores de dose entre o conjunto de peso obtido e igualmente distribuído no Modelo <i>B</i> . . . . .	90

# Lista de abreviaturas e siglas

AL	Acelerador Linear
BAO	<i>Beam Angle Optimization</i> (Otimização da angulação de feixes)
BS	<i>Brain Stem</i> (Tronco cerebral)
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> (Volume alvo clínico)
CORT	<i>Common Optimization Dataset for Radiation Therapy</i>
DS	Dual Simplex
DVH	<i>Dose-Volume Histogram</i> (Histograma de dose-volume)
FMO	<i>Fluence Map Optimization</i> (Otimização da fluência de dose)
FO	Função Objetivo
GP	<i>Goal Programming</i> (Programação por metas)
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i> (Volume tumoral visível)
Gy	Gray - unidade de medida de dose
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i> (Radioterapia com intensidade modulada)
IGRT	<i>Image Guided Radiotherapy</i> (Radioterapia guiada por imagem)
MPI	Método de Pontos Interiores
PO	Pesquisa operacional
PS	Primal Simplex
PTV	<i>Planning Target Volume</i> (Volume alvo de planejamento)
RT2D	Radioterapia convencional
RT3D	Radioterapia conformada
SC	<i>Spinal Cord</i> (Medula espinhal)
OAR	<i>Organ At Risk</i> (Órgão de risco)
TC	Tempo Computacional

TOPSIS	<i>Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution</i> (Técnica de ordem de preferência por similaridade para a solução ideal)
TROTS	<i>The Radiotherapy Optimisation Test Set</i>
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i> (Terapia de arco volumétrico)
VNS	<i>Variable Neighborhood Search</i> (Busca em vizinhança variável)

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>BREVES CONCEITOS TEÓRICOS</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Radioterapia</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2</b>	<b>Introdução à otimização</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>MODELOS PROPOSTOS</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Modelo A</b> .....	<b>19</b>
<b>4.2</b>	<b>Modelo B</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3</b>	<b>Banco de dados utilizados nos modelos propostos</b> .....	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
<b>5.1</b>	<b>Matheurísticas utilizadas para resolução dos modelos propostos</b> .....	<b>29</b>
<b>5.2</b>	<b>Um novo método multicritério</b> .....	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>45</b>
<b>6.1</b>	<b>Resultados dos modelos propostos utilizando o banco de dados TROTS</b> ..	<b>45</b>
<b>6.2</b>	<b>Resultados dos modelos propostos utilizando o banco de dados CORT</b> ..	<b>51</b>
<b>6.2.1</b>	<b>Modelo A</b> .....	<b>51</b>
<b>6.2.2</b>	<b>Modelo B</b> .....	<b>53</b>
<b>6.2.3</b>	<b>Comparação entre os Modelos A e B</b> .....	<b>68</b>
<b>6.3</b>	<b>Aplicação do método multicritério proposto</b> .....	<b>73</b>
<b>6.3.1</b>	<b>Resolução dos problemas BAO e FMO</b> .....	<b>73</b>
<b>6.3.2</b>	<b>Conjunto de pesos de prioridade do Modelo B</b> .....	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>91</b>
	<b>Referências</b> .....	<b>94</b>

## 7 Conclusão

Foram propostos modelos de otimização aplicados ao planejamento da radioterapia para os problemas de escolha de feixes e fluência de dose, incluindo restrições de dose-volume utilizadas na prática clínica. O primeiro modelo proposto é um modelo não-linear inteiro misto (Modelo *A*), e o outro modelo foi proposto utilizando modelagem de programação por metas estendido (Modelos *B*). Para a resolução dos modelos foram utilizadas metaheurísticas, em que a metaheurística busca em vizinhança variável é utilizada para a escolha do conjunto de feixes, e o método de pontos interiores barreira logarítmica para a fluência de dose. Além disso, os modelos foram aplicados à banco de dados de casos reais de câncer de próstata.

Dois bancos de dados de casos reais de câncer de próstata foram utilizados para a resolução dos modelos propostos. Os resultados foram divididos e analisados de acordo com aplicação nos banco de dados, e por modelos, além de ter sido realizado uma comparação entre eles.

O Modelo *A* é uma extensão de um modelo já disponível na literatura, com a inclusão de restrição de dose-volume. Sendo assim, para a resolução e comparação do modelo em relação ao previamente proposto, o Modelo *A* foi inicialmente resolvido utilizando o banco de dados TROTS, por possuir menor quantidade de conformação de feixes possíveis a serem escolhidos. Foi realizada a escolha de 4 e 9 entre 25 possíveis feixes, em que foram avaliados os feixes obtidos através do Modelo *A* e do modelo sem restrição de dose-volume já disponível na literatura. Histogramas de dose-volume foram obtidos, comparando a eficiência em incluir essas restrições no modelo, mostrando que desta maneira os órgãos de risco são melhor preservados. Posteriormente, este modelo foi implementado com aplicação no banco de dados CORT, o qual possui maior quantidade de possíveis feixes a serem escolhidos.

O modelo de programação por metas foi proposto a fim de atingir as metas de dose nos volumes envolvidos no tratamento, e na possibilidade de priorizar a dose em certas regiões do tratamento, por meio dos pesos de prioridade nos desvios de dose. Inicialmente foi pensado no desenvolvimento de um modelo considerando tecidos inespecíficos, e prescrição de dose em órgãos de risco além das restrições de dose-volume. Porém, após testes computacionais, notou-se que a inclusão dos tecidos saudáveis/inespecíficos demanda tempo e memória computacional consideráveis, podendo ser inviável na prática para obter a solução. Considerando a taxa de dose de tratamento do PTV e dos órgãos de risco, os tecidos saudáveis podem não receber altas taxas de dose. Além disso, outra proposta de adaptação foi realizada considerando a não inclusão de



restrições de limite de dose máxima para os órgãos de risco, uma vez que possuem restrições de limites de dose por volume definido. Por esse motivo, foram realizados testes comparando essas alterações no modelo, obtendo que a omissão de 4 restrições do modelo referentes a tecidos saudáveis e órgãos de risco diminuem significativamente o tempo computacional, e valores de dose máxima nos volumes irradiados não mostram valores muito elevados.

Para a resolução e avaliação do modelo de programação por metas estendido, é necessário encontrar o melhor valor de  $\alpha$  a ser utilizado, este valor controla o balanço entre modelo de programação por metas ponderada e o Chebyshev. Para isso, variou-se  $\alpha$  de 0.0 a 1.0, com passo 0,1, concluindo que não necessariamente o menor valor de função objetivo indica melhor parâmetro a ser usado, e sim aquele que possui melhor distribuição de dose, e menores valores de dose máxima nos tecidos envolvidos, e isto aconteceu para  $\alpha = 0,5$ . Além de encontrar o valor de  $\alpha$ , foram comparados as diferentes opções do software GUROBI utilizado para a resolução do problema de fluência de dose, em que o método de pontos interiores barreira logaritmica se destacou quanto ao tempo computacional perante os métodos primal simplex e dual simplex.

Como foram propostos dois modelos distintos (Modelos *A* e *B*) com um mesmo objetivo de incluir restrições de dose-volume para resolução dos problemas de escolha do conjunto de feixes e fluência de dose, ambos foram comparados utilizando histogramas de dose-volume e valores de dose nos tecidos envolvidos no tratamento, para o mesmo conjunto de feixes. Assim, o Modelo *A* apresentou melhor conservação dos tecidos quanto a taxa de dose recebida por volume, porém o Modelo *B* apresentou menor tempo computacional para a resolução.

Ainda, um método multicritério utilizando geração de árvores de ramificação foi proposto e aplicado também para a resolução dos problemas de escolha do conjunto de feixes e fluência de dose do planejamento da radioterapia. Para este problema, a cada conjunto de feixes analisado na metaheurística, uma nova árvore é gerada, e os nós correspondem a uma nova solução do problema de fluência de dose. A cada ramificação as metas de dose são mais restritas de acordo com o valor desejado. Ainda, é determinado um critério de admissibilidade de acordo com o problema, em que se aceito ramificações são geradas na árvore.

Neste trabalho, duas instâncias foram analisadas com diferentes definições de funções do software matRad para o problema de fluência de dose; e também foram utilizados diferentes critérios para a atualização da seleção dos feixes de busca na metaheurística escolhida para a solução do problema de escolha do conjunto de feixes para o tratamento, e também para a sugestão do feixe proposto para o tratamento. Conclui-se que o método multicritério proposto é eficaz para solução dos problemas envolvidos neste trabalho, e também podendo ser aplicado a outros problemas.

É importante lembrar que, para as simulações do modelo de programação por metas, não foi feita a análise dos pesos de cada tecido. Isto é, os valores de peso de prioridade foram igualmente considerados para todas as metas. Para isso, a análise de diferentes valores para os pesos de prioridade das metas envolvidas no Modelo *B* foi feita utilizando o método multicritério

proposto, e em que 5 metas são analisadas, referentes aos valores de desvio de dose a serem minimizados no modelo. Foram determinadas alterações nos pesos presentes no conjunto, de modo que o valor da função objetivo seja avaliado. O menor valor da função objetivo obtido foi considerado como melhor conjunto de peso, e a solução aplicando o conjunto obtido foi comparada com a solução considerando os pesos igualmente distribuídos. Conclui-se que a análise dos pesos de prioridade é importante, uma vez que as doses máximas obtidas foram menores, mostrando melhor prevenção dos tecidos adjacentes à região de tratamento.

De forma geral, os modelos propostos neste trabalho mostraram ser ferramentas eficientes a auxiliarem na etapa de planejamento da radioterapia, obtendo valores de doses satisfatórios nos tecidos envolvidos nos casos avaliados, e respeitando as restrições de dose impostas. Além disso, o método multicritério apresentado mostrou ser uma alternativa para resolução de problemas com diversas metas, além de um método para análise dos pesos de prioridade de problemas multiobjetivos.

Como perspectivas futuras, busca-se aprimorar a análise dos pesos de prioridade do Modelo *B*, de modo a melhor escolha do conjunto de acordo com as doses obtidas em cada tecido irradiado, e também envolver o parâmetro de balanço entre os modelos envolvidos na análise para melhor escolher seu valor. Ainda, é esperado o desenvolvimento do método de pontos interiores específico para resolver o problema de fluência de dose dos modelos propostos a fim de tornar o processo de solução ainda mais rápido e eficiente. E comparar os modelos propostos com modelos e métodos utilizados na prática clínica.

# Referências

- A.C. Camargo Cancer Center. *Tudo sobre radioterapia*. Março de 2023. <<https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tratamento-oncologico/tudo-sobre-radioterapia>>. 5
- AN, Y.; LIANG, J.; SCHILD, S. E.; BUES, M.; LIU, W. Robust treatment planning with conditional value at risk chance constraints in intensity-modulated proton therapy. *Medical physics*, Wiley Online Library, v. 44, n. 1, p. 28–36, 2017. 16
- ARENALES, M.; ARMENTANO, V.; MORABITO, R.; YANASSE, H. *Pesquisa operacional*. [S.l.]: Elsevier: ABEPRO, 2007. vii, 9, 10
- BAHR, G. K.; KEREIAKES, J. G.; FINNEY, R.; GALVIN, J.; GOOD, K. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology*, v. 91, p. 686–693, 1968. 14
- BAZARAA, M. S.; JARVIS, J. J.; SHERALE, H. D. *Linear Programming and Network Flows*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010. 748 p. 4, 10
- BIEGAŁA, M.; HYDZIK, A. Analysis of dose distribution in organs at risk in patients with prostate cancer treated with the intensity-modulated radiation therapy and arc technique. *Journal of Medical Physics/Association of Medical Physicists of India*, Wolters Kluwer–Medknow Publications, v. 41, n. 3, p. 198, 2016. 25
- BREEDVELD, S. *Research projects TROTS*. 2020. <<https://www.erasmusmc.nl/en/cancer-institute/research/projects/trots-the-radiotherapy-optimisation-test-set/>>. ix, 26, 27, 28
- BREEDVELD, S.; CRAFT, D.; HAVEREN, R. V.; HEIJMEN, B. Multi-criteria optimization and decision-making in radiotherapy. *European Journal of Operational Research*, Elsevier, v. 277, n. 1, p. 1–19, 2019. 26
- BREEDVELD, S.; HEIJMEN, B. Data for trots–the radiotherapy optimisation test set. *Data in brief*, Elsevier, v. 12, p. 143–149, 2017. 26, 27
- BREEDVELD, S.; STORCHI, P. R.; VOET, P. W.; HEIJMEN, B. J. icycle: Integrated, multicriterial beam angle, and profile optimization for generation of coplanar and noncoplanar IMRT plans. *Medical physics*, Wiley Online Library, v. 39, n. 2, p. 951–963, 2012. 15
- BROCKHOFF, D.; WAGNER, T.; TRAUTMANN, H. On the properties of the r2 indicator. In: *Proceedings of the 14th annual conference on Genetic and evolutionary computation*. [S.l.: s.n.], 2012. p. 465–472. 39
- BURIGO, L.; JÄKEL, O.; BANGERT, M. matrad-an open-source treatment planning toolkit for educational purposes. *MEDICAL PHYSICS*, v. 6, n. 1, 2018. 4, 15, 38, 45, 73
- CABRERA, G. G.; EHRGOTT, M.; MASON, A. J.; RAITH, A. A matheuristic approach to solve the multiobjective beam angle optimization problem in intensity-modulated radiation therapy. *International Transactions In Operational Research*, v. 00, p. 1–26, 2016. 15
- CABRERA-GUERRERO, G.; LAGOS, C. Comparing multi-objective local search algorithms for the beam angle selection problem. *Mathematics*, MDPI, v. 10, n. 1, p. 159, 2022. 16

- CANTANE, D. R. *Método de pontos interiores aplicados ao problema de regressão pela norma  $L_p$* . 109 p. Dissertação (Mestrado) — Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, São Carlos, 2004. [4](#)
- CANTANE, D. R. *Contribuição da Atualização da Decomposição LU no Método Simplex*. Tese (Doutorado) — Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, 2009. [4](#)
- CAO, R.; SI, L.; LI, X.; GUANG, Y.; WANG, C.; TIAN, Y.; PEI, X.; ZHANG, X. A conjugate gradient-assisted multi-objective evolutionary algorithm for fluence map optimization in radiotherapy treatment. *Complex & Intelligent Systems*, Springer, p. 1–27, 2022. [16](#)
- CARRASQUEIRA, P.; ALVES, M.; DIAS, J.; ROCHA, H.; VENTURA, T.; FERREIRA, B.; LOPES, M. An automated bi-level optimization approach for imrt. *International Transactions in Operational Research*, Wiley Online Library, 2021. [16](#)
- CARRASQUEIRA, P.; ROCHA, H.; DIAS, J.; VENTURA, T.; FERREIRA, B.; LOPES, M. An automated treatment planning strategy for highly noncoplanar radiotherapy arc trajectories. *International Transactions in Operational Research*, Wiley Online Library, v. 30, n. 1, p. 206–223, 2023. [16](#)
- CHARNES, A.; COOPER, W. W. Deterministic equivalents for optimizing and satisficing under chance constraints. *Operations research*, INFORMS, v. 11, n. 1, p. 18–39, 1963. [11](#)
- CID, C. B. B. *Planejamento do Tratamento por Radioterapia através de método de pontos interiores*. 72 p. Dissertação (Mestrado) — Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, São Carlos, 2003. [14](#)
- CRAFT, D. L.; HALABI, T. F.; SHIH, H. A.; BORTFELD, T. R. Approximating convex pareto surfaces in multiobjective radiotherapy planning. *Medical Physics*, v. 33, n. 9, p. 3399–3407, 2006. [15](#)
- DEB, K. Multi-objective optimisation using evolutionary algorithms: an introduction. In: *Multi-objective evolutionary optimisation for product design and manufacturing*. [S.l.]: Springer, 2011. p. 3–34. [11](#)
- DIAS, J.; ROCHA, H.; FERREIRA, B.; LOPES, M. do C. A genetic algorithm with neural network fitness function evaluation for imrt beam angle optimization. *CEJOR*, v. 22, p. 431–455, 2014. [vii](#), [7](#), [15](#)
- DIAS, J.; ROCHA, H.; FERREIRA, B.; LOPES, M. do C. Simulated annealing applied to imrt beam angle optimiation: A computational study. *Physica Medica*, v. 31, p. 747–756, 2015. [15](#)
- D’SOUZA, W. D.; MEYER, R. R.; SHI, L. Selection of beam orientations in intensity-modulated radiation therapy using single-beam indices and integer programming. *Physics in Medicine & Biology*, IOP Publishing, v. 49, n. 15, p. 3465, 2004. [45](#)
- EHRGOTT, M.; HOLDER, A.; REESE, J. Beam selection in radiotherapy design. *Linear Algebra and its Applications*, v. 428, p. 1272–1312, 2008. [14](#), [45](#)
- EHRGOTT, M.; JOHNSTON, R. Optimisation of beam directions in intensity modulated radiation therapy planning. *OR Spectrum*, v. 25, p. 251–264, 2003. [3](#), [14](#)
- FILHO, A. A.; FLORENTINO, H. O. *Minicurso: Métodos de otimização multiobjetivo aplicados a problemas de otimização inteira*. 2018. CEMEAI - Escola de Otimização multiobjetivo. [12](#), [13](#)

FLORENTINO, H. O.; IRAWAN, C.; JONES, D. F.; CANTANE, D. R.; NERVIS, J. J. et al. A multiple objective methodology for sugarcane harvest management with varying maturation periods. *Annals of Operations Research*, Springer, v. 267, n. 1-2, p. 153–177, 2018. [12](#)

FREITAS, J. C. *O uso de metaheurísticas para o problema de escolha dos feixes de um modelo de otimização aplicado ao problema de planejamento de radioterapia*. 112 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2019. [vii](#), [ix](#), [3](#), [14](#), [18](#), [19](#), [26](#), [28](#), [29](#), [45](#), [46](#), [47](#), [48](#), [49](#), [50](#), [52](#), [53](#)

FREITAS, J. C.; BENEDITO, A. S.; FLORENTINO, H. O.; CANTANE, D. R. Optimization model applied to radiotherapy planning problem with dose intensity and beam choice. *Applied Mathematics and Computation*, v. 387, p. 124786, 2020. [3](#), [14](#)

FREITAS, J. C.; CANTANE, D. R. Uma abordagem da otimização de um plano de tratamento por radiação com o auxílio de imagem. *CQD - Revista Eletrônica Paulista de Matemática*, v. 7, p. 128–145, 2016. [15](#)

FREITAS, J. C.; JONES, D.; PINTO, E. J.; SILVA, U. S. da; FLORENTINO, H. O.; OLIVEIRA, R. A. de; CANTANE, D. R. Um modelo de programação por metas estendido para o planejamento de radioterapia. *TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, v. 20, n. 2, p. 277–294, 2019. [12](#), [14](#), [16](#), [18](#)

GOLDBARG, M. C.; GOLDBARG, E. F. G.; MENDES, C. R. A.; ARAÚJO, F. S. L. N.; CORSO, G. Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3D. *Pesquisa Operacional*, v. 29, n. 2, p. 239–267, 2009. [15](#)

HAVEREN, R. V.; BREEDVELD, S.; KEIJZER, M.; VOET, P.; HEIJMEN, B.; OGRYCZAK, W. Lexicographic extension of the reference point method applied in radiation therapy treatment planning. *European Journal of Operational Research*, Elsevier, v. 263, n. 1, p. 247–257, 2017. [15](#)

HOLDER, A. G. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Health Care Management*, v. 6, p. 5–16, 2003. [3](#), [14](#), [25](#)

HWANG, C.; YOON, K. *Multiple Attribute Decision Making: Methods and Applications*. [S.l.]: Springer-Verlag, 1981. [41](#)

HWANG, C. L.; YOON, K. *Multiple Attribute Decision Making: Methods and Applications*. [S.l.]: Springer-Verlag, 1981. [79](#)

ICRU. Icru report 62. prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to icru report 50). *J. ICRU*, 1999. [vii](#), [ix](#), [1](#), [7](#), [8](#), [9](#), [19](#)

ICRU. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (imrt). icru report 83. *J. ICRU*, Oxford University Press, Oxford, UK, v. 10, n. 1, 2010. [ix](#), [8](#), [9](#), [19](#)

Instituto Nacional do Câncer. *O que é o câncer?* Fevereiro de 2018. <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322)>. [5](#)

Instituto Vencer o Câncer. *Câncer de próstata - O que é?* Agosto de 2021. <<https://vencercancer.org.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata-tipos-de-cancer/o-que-e-9/>>. [vii](#), [8](#)

- JOHNSTON, M.; CLIFFORD, S.; BROMLEY, R.; BACK, M.; OLIVER, L.; EADE, T. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clinical Oncology*, Elsevier, v. 23, n. 8, p. 503–511, 2011. [74](#)
- JONES, D. *Goal Programming: Tutorial overview of the State of the art*. 2018. Notas de aula - Goal Programming Workshop. [12](#), [13](#)
- JONES, D.; FLORENTINO, H.; CANTANE, D.; OLIVEIRA, R. An extended goal programming methodology for analysis of a network encompassing multiple objectives and stakeholders. *European Journal of Operational Research*, Elsevier, v. 255, n. 3, p. 845–855, 2016. [12](#)
- JONES, D.; TAMIZ, M. *Practical goal programming*. [S.l.]: Springer, 2010. v. 141. [12](#), [13](#)
- KARMARKAR, N. A new polynomial-time algorithm for linear programming. In: *Proceedings of the sixteenth annual ACM symposium on Theory of computing*. [S.l.: s.n.], 1984. p. 302–311. [4](#)
- KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. *Khan's the physics of radiation therapy*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. [1](#), [2](#)
- LEHTINEN, P. *Gurobi Optimizer Reference Manual*. [S.l.], 2020. [30](#), [45](#), [56](#), [57](#)
- LI, Y.-J. Prior knowledge helps improve beam angle optimization efficiency in radiotherapy planning. *arXiv preprint arXiv:1811.01834*, 2018. [2](#)
- LIM, G.; CHOIN, J.; MOHAN, R. Iterative solution methods for beam angle and fluence map optimization in intensity modulated radiation therapy planning. *OR Spectrum*, v. 30, p. 289–309, 2008. [15](#)
- LIU, H.; DONG, P.; XING, L. A new sparse optimization scheme for simultaneous beam angle and fluence map optimization in radiotherapy planning. *Physics in Medicine & Biology*, IOP Publishing, v. 62, n. 16, p. 6428, 2017. [28](#)
- LONG, T.; CHEN, M.; JIANG, S.; LU, W. Threshold-driven optimization for reference-based auto-planning. *Physics in Medicine & Biology*, IOP Publishing, v. 63, n. 4, p. 04NT01, 2018. [28](#)
- LUENBERG, D. G.; YE, Y. *Linear and nonlinear programming*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2008. [10](#)
- MELGAREJO, H. L. *ESTUDO E AVALIAÇÃO POR MONTE CARLO DE HISTOGRAMAS DOSE-VOLUME UTILIZADOS EM PLANEJAMENTOS RADIOTERÁPICOS*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014. [vii](#), [8](#)
- MLADENOVIC, N. A variable neighborhood algorithm — a new metaheuristic for combinatorial optimization. *Abstracts of papers presented at Optimization Days*, v. 112, 1995. [29](#)
- MLADENOVIC, N. Variable neighborhood search. *Computers & Operations research*, v. 24, p. 3–28, 1997. [3](#)
- MOMIN, S.; GRÄFE, J. L.; GEORGIU, K.; KHAN, R. F. Photon beam energy dependent single-arc volumetric modulated arc optimization. *Physica Medica*, Elsevier, v. 82, p. 122–133, 2021. [16](#)

- MUKHERJEE, S.; HONG, L.; DEASY, J. O.; ZAREPISHEH, M. Integrating soft and hard dose-volume constraints into hierarchical constrained IMRT optimization. *Medical physics*, Wiley Online Library, 2019. 3, 16, 18
- NOCEDAL, J.; WRIGHT, S. *Numerical optimization*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2006. 9
- OBAL, T. M. *Uma abordagem multiobjetivo ao problema da intensidade de dose em planejamentos do tratamento de câncer por radioterapia*. 93 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011. 3, 15
- OBAL, T. M. *Desenvolvimento e avaliação de matheurística para o combinado problema do posicionamento dos feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia*. 124 p. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016. 15, 18, 29
- OMS, O. M. d. S. *Cancer tomorrow*. Junho de 2022. <<http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>>. 1
- PENFOLD, S.; ZALAS, R.; CASIRAGHI, M.; BROOKE, M.; CENSOR, Y.; SCHULTE, R. Sparsity constrained split feasibility for dose-volume constraints in inverse planning of intensity-modulated photon or proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, IOP Publishing, v. 62, n. 9, p. 3599, 2017. 16, 18
- Physics Division - Massachusetts General Hospital. *Common optimization dataset for radiation therapy*. 2021. <<https://gray.mgh.harvard.edu/research/optimization/227-cort>>. 28, 73
- PUGACHEV, A.; LI, J. G.; BOYER, A. L.; HANCOCK, S. L.; LE, Q.-T.; DONALDSON, S. S.; XING, L. Role of beam orientation optimization in intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, Elsevier, v. 50, n. 2, p. 551–560, 2001. 45
- ROCHA, H.; DIAS, J. M.; FERREIRA, B. C.; LOPES, M. C. Beam angle optimization for intensity-modulated radiation therapy using a guided pattern search method. *Physics in Medicine & Biology*, IOP Publishing, v. 58, n. 9, p. 2939, 2013. 15
- ROCHA, H.; DIAS, J. M.; FERREIRA, B. da C.; LOPES, M. do C. From fluence map optimization to fluence map delivery: the role of combinatorial optimization. *Institute of System Engineering and Computers*, v. 1, n. 5, p. 1–26, 2011. 15
- ROCHA, H.; DIAS, J. M.; VENTURA, T.; FERREIRA, B. d. C.; LOPES, M. d. C. Beam angle optimization in imrt: are we really optimizing what matters? *International Transactions in Operational Research*, Wiley Online Library, v. 26, n. 3, p. 908–928, 2019. 2, 16
- ROMERO, C. *Handbook of critical issues in goal programming*. [S.l.]: Elsevier, 2014. 12, 13
- ROSSI, L.; BREEDVELD, S.; ALUWINI, S.; HEIJMEN, B. Noncoplanar beam angle class solutions to replace time-consuming patient-specific beam angle optimization in robotic prostate stereotactic body radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, Elsevier, v. 92, n. 4, p. 762–770, 2015. 27
- ROSSI, L.; BREEDVELD, S.; HEIJMEN, B. J.; VOET, P. W.; LANCONELLI, N.; ALUWINI, S. On the beam direction search space in computerized non-coplanar beam angle optimization for imrt—prostate sbrt. *Physics in Medicine & Biology*, IOP Publishing, v. 57, n. 17, p. 5441, 2012. 27

- SÁNCHEZ-PARCERISA, D.; LÓPEZ-AGUIRRE, M.; LLERENA, A. D.; UDÍAS, J. M. Multirbe: Treatment planning for protons with selective radiobiological effectiveness. *Medical physics*, Wiley Online Library, v. 46, n. 9, p. 4276–4284, 2019. 28
- SCAFF, L. *Física na Radioterapia - A base tecnológica de uma era digital*. São Paulo: Editora Projeto Saber, 2010. 651 p. 1
- SCHLACHTER, M.; RAIDOU, R. G.; MUREN, L. P.; PREIM, B.; PUTORA, P. M.; BÜHLER, K. State-of-the-art report: Visual computing in radiation therapy planning. In: WILEY ONLINE LIBRARY. *Computer Graphics Forum*. [S.l.], 2019. v. 38, n. 3, p. 753–779. vii, 6
- SCHNIEDERJANS, M. *Goal programming: Methodology and applications: Methodology and applications*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. 12
- SHEPARD, D. M.; FERRIS, M. C.; OLIVEIRA, G. H.; MACKIE, T. R. Optimizing the delivery of radiation therapy to cancer patients. *SIAM Review*, v. 41, n. 4, p. 721–744, 1999. 14
- Sociedade Brasileira de Radioterapia. *Técnicas de Radioterapia*. Dezembro de 2022. <<https://sbradioterapia.com.br/cientifico/tecnicas-de-radioterapia/>>. 5
- Spyder Doc Contributors. *Spyder: The Scientific Python Development Environment — Documentation*. Austin, Texas, 2018. 45
- TAHA, H. A. *Pesquisa Operacional: uma visão geral*. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2008. 346 p. 10
- The MathWorks, Inc. *MATLAB - The Language of Technical Computing*. 2022. <<https://www.mathworks.com/help/matlab/>>. 38, 45
- VENTURA, T.; DIAS, J.; KHOURI, L.; NETTO, E.; SOARES, A.; FERREIRA, B. da C.; ROCHA, H.; LOPES, M. do C. Clinical validation of a graphical method for radiation therapy plan quality assessment. *Radiation Oncology*, Springer, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2020. 16
- VENTURA, T.; LOPES, M. do C.; FERREIRA, B. C.; KHOURI, L. Spiderplan: a tool to support decision-making in radiation therapy treatment plan assessment. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, Elsevier, v. 21, n. 6, p. 508–516, 2016. 15
- VENTURA, T.; ROCHA, H.; FERREIRA, B. da C.; DIAS, J.; LOPES, M. do C. Comparison of two beam angular optimization algorithms guided by automated multicriterial imrt. *Physica Medica*, Elsevier, v. 64, p. 210–221, 2019. 16
- VIANA, R. S. S. *Programação linear aplicada à criação de planejamentos otimizados em radioterapia*. 73 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2010. 14
- WATER, S. van de; KOOY, H. M.; HEIJMEN, B. J.; HOOGEMAN, M. S. Shortening delivery times of intensity modulated proton therapy by reducing proton energy layers during treatment plan optimization. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, Elsevier, v. 92, n. 2, p. 460–468, 2015. ix, 8, 9
- WIESER, H.-P. et al. Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matrad. *Medical physics*, Wiley Online Library, v. 44, n. 6, p. 2556–2568, 2017. 15



ZHANG, P.; FAN, N.; SHAN, J.; SCHILD, S. E.; BUES, M.; LIU, W. Mixed integer programming with dose-volume constraints in intensity-modulated proton therapy. *Journal of applied clinical medical physics*, Wiley Online Library, v. 18, n. 5, p. 29–35, 2017. [3](#), [16](#), [18](#)

ZHANG, Y.; MERRITT, M. Fluence map optimization in imrt cancer treatment planning and a geometric approach. *NONCONVEX OPTIMIZATION AND ITS APPLICATIONS*, Springer, v. 82, p. 205, 2006. [2](#)

ZHOU, J.; FEI, D.; WU, Q. Potential of intensity-modulated radiotherapy to escalate doses to head-and-neck cancers: what is the maximal dose? *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, Elsevier, v. 57, n. 3, p. 673–682, 2003. [74](#)