

**O USO DE MATEHEURÍSTICAS PARA O PROBLEMA DE
ESCOLHA DOS FEIXES DE UM MODELO DE OTIMIZAÇÃO
APLICADO AO PROBLEMA DE PLANEJAMENTO DE
RADIOTERAPIA**

Juliana Campos de Freitas

Dissertação apresentado à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

**O USO DE MATEHEURÍSTICAS PARA O PROBLEMA DE
ESCOLHA DOS FEIXES DE UM MODELO DE OTIMIZAÇÃO
APLICADO AO PROBLEMA DE PLANEJAMENTO DE
RADIOTERAPIA**

Juliana Campos de Freitas

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. **Daniela Renata Cantane**

Dissertação apresentado à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

Ficha Catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Freitas, Juliana Campos de.

O uso de metaheurísticas para o problema de escolha dos feixes de um modelo de otimização aplicado ao problema de planejamento de radioterapia / Juliana Campos de Freitas.
- Botucatu, 2019

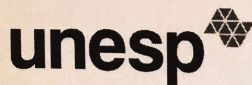
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Daniela Renata Cantane

Capes: 90194000

1. Radioterapia. 2. Otimização matemática. 3. Heurística. 4. Radiação - Dosimetria.

Palavras-chave: Matemática Aplicada à física;
Metaheurísticas; Otimização; Radioterapia.



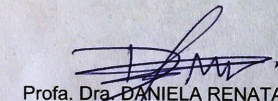
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

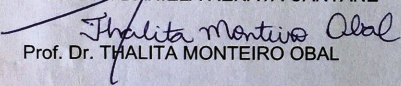


ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado DE JULIANA CAMPOS DE FREITAS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

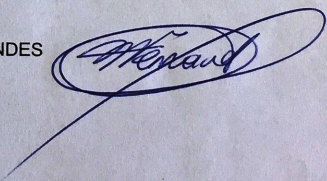
Aos 22 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 14:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática II do Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. THALITA MONTEIRO OBAL do(a) Campus Guarapuava / Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Prof. Dr. MARCO ANTONIO RODRIGUES FERNANDES do(a) Depto. de Dermatologia e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de JULIANA CAMPOS DE FREITAS, intitulada **O USO DE MATEHEURÍSTICAS PARA O PROBLEMA DE ESCOLHA DOS FEIXES DE UM MODELO DE OTIMIZAÇÃO APLICADO AO PROBLEMA DE PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE



Prof. Dr. THALITA MONTEIRO OBAL



Prof. Dr. MARCO ANTONIO RODRIGUES FERNANDES

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Amauri e Mônica, pelo exemplo que são, pelo suporte e incentivo a realização dos meus sonhos.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Madre Teresa de Calcuta)

Agradecimentos

À Deus e à Mãe, são eles quem me guiam, direcionam e iluminam meu caminho. Sem eles nada seria possível.

Aos meus pais, Amauri e Mônica, por sempre apoiarem em minhas escolhas e nunca duvidarem que sou capaz, por darem todo o suporte emocional e físico necessário.

Ao meu irmão, Felipe, pelos conselhos e puxões de orelha.

Às minhas primas/irmãs Patrícia e Letícia por todo o companheirismo e por de certa maneira me incentivarem a seguir seus caminhos na área acadêmica.

À minha orientadora, Daniela, por sempre acreditar que sou capaz mesmo quando eu duvido, por ter a paciência em corrigir meus erros várias vezes, por cada conversa, cada ensinamento e conselho dado.

Aos docentes do programa de Biometria por todo o conhecimento fornecido, em especial à Professora Helenice por ajudar em todo o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus colegas do programa de Biometria pelo companheirismo, cafés e conversas de todos os dias. Um agradecimento especial ao Antone, por toda a ajuda na programação e a companhia de todo dia.

À clínica de radioterapia Arakawa do Hospital da Unimed de Bauru pelas imagens disponibilizadas.

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

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	xi
RESUMO	xiii
SUMMARY	xv
1 INTRODUÇÃO	1
2 CONCEITOS TEÓRICOS	4
2.1 Radioterapia	4
2.2 Otimização	9
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
4 MODELAGEM MATEMÁTICA	19
4.1 Modelo matemático proposto	19
4.2 Matriz de deposição de dose	21
5 MÉTODOS DE RESOLUÇÃO UTILIZADOS	25
5.1 Métodos Exatos	25
5.1.1 Método Simplex	25
5.1.2 Método de Pontos Interiores	26
5.2 Metaheurísticas	26

	vii
5.2.1 Busca Local	27
5.2.2 Busca Tabu (BT)	28
5.2.3 Busca em Vizinhança Variável (VNS)	30
5.3 Mateheurísticas	32
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
6.1 Resultados utilizando angulações de 45°	40
6.1.1 Caso 1	40
6.1.2 Caso 2	43
6.1.3 Caso 3	46
6.1.4 Caso 4	49
6.1.5 Análise dos resultados utilizando angulações de 45°	51
6.2 Resultados utilizando angulações de 5°	57
6.2.1 Caso 1	60
6.2.2 Caso 2	65
6.2.3 Caso 3	70
6.2.4 Caso 4	75
6.2.5 Escolha de maior quantidade de feixes	80
6.2.6 Análise dos resultados utilizando angulações de 5°	82
7 CONCLUSÕES	88
REFERÊNCIAS	91

Lista de Figuras

	Página
1 Acelerador linear e colimador <i>multileaf</i> utilizados no tratamento por radiação. Fonte: Lima Junior (2018).	6
2 Técnica 3D-RCT. Fonte: Dias et al. (2014).	7
3 Técnica IMRT. Fonte: Obal (2016).	7
4 Definição dos volumes tumorais. Fonte: Freitas & Cantane (2016).	9
5 Representação da matriz de deposição de dose.	22
6 Curva de porcentagem de dose profunda utilizada para energia de 10 <i>MeV</i> (Fonte: Scaff (2010)).	23
7 Ordenação dos ângulos propostos.	40
8 Imagem de tomografia utilizada no Caso 1.	41
9 Gráficos de dose - Caso 1.	42
10 DAH do Caso 1.	43
11 Imagem de tomografia utilizada no Caso 2.	43
12 Gráficos de dose - Caso 2.	45
13 DAH do Caso 2.	45
14 Imagem de tomografia utilizada no Caso 3.	46
15 Gráficos de dose - Caso 3.	48
16 DAH do Caso 3.	48
17 Imagem de tomografia utilizada no Caso 4.	49
18 Gráficos de dose - Caso 4.	50
19 DAH do Caso 4.	51

20	Perfil de desempenho para o tempo computacional dos métodos exatos. . .	53
21	Perfil de desempenho para o tempo computacional total das metaheurísticas.	53
22	Gráficos obtidos no Caso 1 para o conjunto de 3 feixes.	62
23	Gráficos obtidos no Caso 1 para o conjunto de 4 feixes.	63
24	Gráficos obtidos no Caso 1 para o conjunto de 5 feixes.	64
25	Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.	65
26	Gráficos obtidos no Caso 2 para o conjunto de 3 feixes.	67
27	Gráficos obtidos no Caso 2 para o conjunto de 4 feixes.	68
28	Gráficos obtidos no Caso 2 para o conjunto de 5 feixes.	69
29	Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.	69
30	Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 3 feixes.	72
31	Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 4 feixes.	73
32	Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 5 feixes.	74
33	Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.	74
34	Gráficos obtidos no Caso 4 para o conjunto de 3 feixes.	77
35	Gráficos obtidos no Caso 4 para o conjunto de 4 feixes.	78
36	Gráficos obtidos no Caso 4 para o conjunto de 5 feixes.	79
37	Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.	80
38	Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 9 feixes.	82
39	Perfil de desempenho para o tempo total de todos os casos juntos.	83
40	Perfil de desempenho para a quantidade de vezes em que o ME é executado para todos os casos.	84
41	Perfil de desempenho para quantidade de iterações do VNS para todos os casos.	84

42	Perfil de desempenho para quantidade de iterações totais dos ME para todos os casos.	85
43	Valores da F.O. de cada iteração VNS-DS.	87
44	Valores da F.O. de cada iteração VNS-PS.	87
45	Valores da F.O. de cada iteração VNS-MPI.	87

Lista de Tabelas

	Página
1	Valores das variáveis utilizadas no modelo. 39
2	Limites percentuais de dose absorvida nos diferentes tecidos. Fonte: Obal (2016). 39
3	Angulações de feixes propostos. 40
4	Resultados mateheurísticas - Caso 1. 41
5	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 1. 41
6	Resultados mateheurísticas - Caso 2. 44
7	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 2. 44
8	Resultados mateheurísticas - Caso 3. 46
9	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 3. 47
10	Resultados mateheurísticas - Caso 4. 49
11	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 4. 50
12	μ (<i>Gy/Pixel</i>) de 10 repetições consecutivas - Caso 2. 55
13	σ (<i>Gy/Pixel</i>) de 10 repetições consecutivas - Caso 2. 55
14	CV (%) de 10 repetições consecutivas - Caso 2. 56
15	Quantidade de vezes em que obteve-se F.O.=0.2304. 56
16	Angulações dos feixes propostos. 59
17	Resultados mateheurísticas - Caso 1. 60
18	Desvios obtidos nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 1. 61
19	Desvios obtidos nos OAR (<i>Gy/Pixel</i>) para o melhor resultado da Tabela 18 - Caso 1. 61

20	Feixes escolhidos - Caso 1.	61
21	Resultados mateheurísticas - Caso 2.	65
22	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 2.	65
23	Desvios de dose nos OAR (<i>Gy/Pixel</i>) para o melhor resultado da Tabela 22 - Caso 2.	66
24	Feixes escolhidos - Caso 2.	66
25	Resultados mateheurísticas - Caso 3.	70
26	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 3.	70
27	Desvios de dose nos OAR (<i>Gy/Pixel</i>) para o melhor resultado da Tabela 26 - Caso 3.	70
28	Feixes escolhidos - Caso 3.	71
29	Resultados mateheurísticas - Caso 4.	75
30	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 4.	75
31	Desvios de dose nos OAR (<i>Gy/Pixel</i>) para o melhor resultado da Tabela 30 - Caso 4.	75
32	Feixes escolhidos - Caso 4.	76
33	Resultados mateheurísticas - Caso 3 - 9 feixes.	81
34	Desvios de dose nos tecidos (<i>Gy/Pixel</i>) - Caso 3 - 9 feixes.	81
35	Feixes escolhidos - Caso 3 - 9 feixes.	81
36	Estatística de 10 repetições consecutivas - Caso 3 - 9 feixes.	86

**O USO DE METAHEURÍSTICAS PARA O PROBLEMA DE
ESCOLHA DOS FEIXES DE UM MODELO DE OTIMIZAÇÃO
APLICADO AO PROBLEMA DE PLANEJAMENTO DE
RADIOTERAPIA**

Autora: JULIANA CAMPOS DE FREITAS

Orientadora: Prof^a. Dr^a. DANIELA RENATA CANTANE

RESUMO

A escolha do conjunto de feixes e a intensidade de dose a ser depositada nos tecidos são problemas de suma importância para se obter um eficiente planejamento da radioterapia, uma vez que o melhor conjunto de feixes é escolhido de maneira que haja uma melhor distribuição de dose no tumor e proteção das células sadias. Para um melhor planejamento, diversos modelos de otimização estão sendo propostos utilizando metaheurísticas e/ou métodos exatos para a resolução dos mesmos. Este trabalho consiste em propor um modelo de programação não linear inteiro misto para escolha de feixes e intensidade de dose de irradiação baseado em um modelo de programação linear da literatura. Para a escolha do conjunto de feixes, foram propostas duas metaheurísticas (Busca Tabu e Busca em Vizinhança Variável), já para o problema de intensidade de dose, foram utilizados métodos exatos (Método

de Pontos Interiores Barreira Logarítmica, Primal Simplex e Dual Simplex). Os métodos exatos foram integrados a ambas metaheurísticas e foram aplicados em 4 casos reais de tumor de próstata utilizando imagens de tomografia computadorizada. Os resultados obtidos através dessas metaheurísticas foram analisados e comparados quanto ao tempo computacional, quantidade de iterações e função objetivo. Conclui-se que o modelo proposto foi eficiente para o planejamento da radioterapia.

Palavras-chaves: Otimização; Modelagem Matemática; Matemática Aplicada à Física; Radioterapia; Física Médica.

**THE USE OF MATHEURISTICS TO BEAM SELECTION
PROBLEM OF AN OPTIMIZATION MODEL APPLIED TO
RADIOTHERAPY PLANNING PROBLEM**

Author: JULIANA CAMPOS DE FREITAS

Adviser: Prof^a. Dr^a. DANIELA RENATA CANTANE

SUMMARY

The beam set choice and dose intensity to be deposited in all tissues are essential problems to obtain an efficient radiotherapy planning, since the best beam set is chosen in a way to achieve the best dose distribution in tumor, protecting the surrounding cells to absorb high dose amount. To a better treatment plan, some optimization models have been proposed using metaheuristic algorithms and/or exact methods to solve them. This thesis consists on proposing a mixed integer non linear programming model to beam choice and dose intensity based on a linear programming model from the literature. To beam set choice problem, two metaheuristic algorithms were proposed (Tabu Search and Variable Neighbourhood Search), and to intensity dose absorption problem, were used three exact methods (Log Barrier Interior Point Method, Primal Simplex and Dual Simplex). The exact methods were

integrated with both metaheuristic algorithm and applied in 4 real prostate cases using computerized tomography image. The results from the applied matheuristic were analysed and compared in terms of computational time, number of interactions and objective function. Concluding that the proposed model was efficient to radiotherapy planning.

Key words: Optimization; Mathematical Model; Math Applied to Physics; Radiotherapy; Medical Physics.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO - World Health Organization (2018)), um conjunto de células que possuem crescimento anormal invadindo ou se espalhando para outros tecidos é a característica de um conjunto de mais de 100 doenças denominado *câncer*, o qual também recebe o nome de neoplasma ou tumores malignos. Segundo a WHO em 2015, 8,8 milhões de pessoas morreram de câncer no mundo, isto é 1 em cada 6 mortes sendo mais frequente em países menos desenvolvidos devido a precariedade no tratamento. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA - (Ministério da Saúde (2017)), no Brasil entre os anos de 2018 e 2019 o esperado é de 600 mil novos casos de câncer. Em um contexto mundial, os tecidos mais afetados com a doença entres os homens são pulmão, próstata, intestino, estômago e fígado; já entre as mulheres, os casos mais comuns são câncer de mama, intestino, pulmão, colo do útero e estômago. É possível observar que entre os homens o câncer de próstata é o segundo caso mais incidente no mundo em que a estatística é de 1 em cada 7 homens apresentar a doença, no Brasil ele também fica em segundo colocado, porém ficando atrás do câncer de pele não melanoma. Para os casos de tumor de próstata no Brasil entre os anos de 2018 e 2019 o esperado é de 68000 novos casos, totalizando 37,1% dos casos totais.

A próstata é uma glândula que se localiza entre a bexiga e o reto. O tumor de próstata é caracterizado pelo crescimento da mesma. A doença se apresenta normalmente em idades mais avançadas (mais de 65 anos), por isso é aconselhado que homens acima de 40 anos mantenham uma rotina médica para melhor prevenção da doença, uma vez que detectada no início as chances de cura são maiores. Outros fatores de risco importantes para aparecimento da doença é quando a hereditarie-

dade (se houver casos entre pai/irmãos as chances de ter a doença aumentam) e etnia (maior incidência em negros). Dentre os tratamentos da doença se destacam a cirurgia (remoção da glândula), radioterapia (tratamento por radiação ionizante) e quimioterapia (tratamento por substâncias químicas), em que pode ser utilizado uma ou mais dessas técnicas em um mesmo tratamento (American Cancer Society (2017); Instituto Nacional do Câncer (2018)).

A radioterapia é um dos tratamentos eficazes para tumores malignos, a qual deposita certa dose no tecido tumoral através de uma fonte radioativa externa (teleterapia) ou em contato ao tumor (braquiterapia) a fim de exterminar as células tumorais. O planejamento deste tratamento deve ser feito de maneira cautelosa, uma vez que uma dose excessiva aos tecidos adjacentes ao tumor podem acarretar em complicações futuras como surgimento de novos tumores, e por outro lado, a falta de dose no tumor não leva a cura da doença. Para maior eficiência deste tratamento, modelos de programação (também denominados de modelos de otimização) estão sendo utilizados nos últimos anos com o avanço da pesquisa operacional. Diferentes tipos de modelos propostos apresentam métodos de resolução distintos, entre eles métodos exatos e metaheurísticas, e ainda a junção de ambos chamado de mateheurísticas.

Considerando a importância da eficiência do tratamento de câncer por radiação para a cura da doença, prevenindo os tecidos adjacentes, este trabalho propõe um modelo de programação não linear inteiro misto para os problemas de escolha de feixe e intensidade de dose, utilizando mateheurísticas na resolução. O novo modelo foi baseado no modelo de programação linear proposto por Holder (2003) para o problema de intensidade de dose.

O trabalho está dividido nas seguintes seções, na Seção 2 encontram-se conceitos teóricos da pesquisa operacional e de radioterapia. Logo após os conceitos, na Seção 3 estão relatados trabalhos encontrados na literatura que envolvem otimização na radioterapia ao longo dos anos, a seguir o modelo proposto neste trabalho é descrito na Seção 4. Métodos de resolução para problemas de programação clássicos

e para o problema discutido neste trabalho, são explicados na Seção 5. A seguir, a Seção 6 traz os resultados obtidos experimentalmente e a discussão dos mesmos. E por fim, a Seção 7 apresenta as conclusões obtidas no trabalho.

2 CONCEITOS TEÓRICOS

Este capítulo apresenta alguns fundamentos teóricos da área de radioterapia e otimização envolvidos neste trabalho.

2.1 Radioterapia

O conceito etimológico de *radioterapia* é a terapia utilizando radiação ionizante. A radiação ionizante é a energia que se propaga em um meio, essa interação entre a energia e o meio faz com que a transferência de energia para as moléculas do meio seja suficiente para desprender os elétrons de seus átomos, produzindo partículas positivas e negativas (Scaff (2010); PUC-Rio (2018)).

Sendo a radiação uma energia que se propaga, ela possui como unidade de medida o *Eletron Volt (eV)*, podendo estar na ordem de grandeza de kiloeletronvolt ($10^3 eV$), megaeletronvolt ($10^6 MeV$), entre outras. Se um corpo de massa m estiver presente no meio em que a radiação é incidida ele absorve a energia proveniente da radiação, essa relação de energia proveniente da radiação no corpo é definida como *dose absorvida*. A unidade utilizada para tal dose é denominada *Gray (Gy)*, em que $1 Gy = 1 \frac{Joule}{Quilograma}$ (Scaff (2010); PUC-Rio (2018)).

A radioterapia teve início com a descoberta dos raios γ e raio-X em 1895 e 1896, respectivamente. Porém, somente em 1904 com a descoberta do elemento químico Radio-226 por Marrie Curie, que foi considerada a possibilidade de utilizar elementos radioativos para cura do câncer de modo que essa radiação seja capaz de destruir ou impedir o crescimento das células tumorais. O tratamento por radiação pode ser feito com uma fonte emissora de energia externa ao paciente (teleterapia) ou

com a fonte radioativa em contato com a região a ser tratada (braquiterapia) (Scaff (2010); PUC-Rio (2018)).

Apesar da possibilidade de tratamento ter sido observada, apenas em 1951 foi desenvolvida a primeira máquina de teleterapia utilizando o Cobalto-60 como elemento radioativo possuindo energia de $1,25 \text{ MeV}$, esse tratamento é chamado de cobaltoterapia e é pouco utilizado atualmente. Além do Cobalto-60 outros elementos podem ser utilizados como fonte de radiação ionizante, como Césio-137 e o Radio-226. Um ano depois da criação da primeira máquina de teleterapia, em 1952, houve a utilização do primeiro acelerador linear, o qual é utilizado na maioria das clínicas e hospitais de radioterapia atuais, utilizando feixes de elétrons ou fótons para o tratamento, a escolha do feixe depende da energia desejada e do tipo de câncer a ser tratado (PUC-Rio (2018); Menegussi (2018)).

Através de um campo elétrico externo, os aceleradores lineares aceleram partículas carregadas, essas partículas interagem com um alvo localizado no lado oposto em que foi lançado, gerando raio-X de elétrons. Esses raios podem ser freados por um alvo gerando feixes de fótons. A energia dos raios de elétrons a serem emitidos é controlada pela frequência das ondas emitidas. Raios-X emitidos com baixa energia ($10 - 100 \text{ keV}$) são chamados *raio-X superficiais*, os de média energia ($100 - 500 \text{ keV}$) de *raios-X de ortovoltagem* e finalmente os de alta (maior que 1 MeV) de *raios-X de megavoltagem*, essa energia é importante para definir o tipo de raio-X a ser utilizado em cada tratamento, dependendo da profundidade a ser atingida para o tratamento do tumor (Scaff (2010); PUC-Rio (2018)).

Os aceleradores lineares são compostos por três estruturas principais *stand*, *gantry* e *cabeçote* (Figura 1). No *stand* é a parte fixa do aparelho o qual contém os motores e estruturas capazes de produzir os raios-X. O *gantry* pode ser rotacionado 360° ao redor da mesa em que o paciente fica posicionado durante o tratamento, direcionando os feixes que saem do cabeçote para a região a ser tratada. O colimador fica localizado no cabeçote, este é responsável por delimitar o tamanho do feixe e seu formato geométrico. Em aparelhos mais antigos, a colimação do feixe é feita por

placas de chumbo que são acopladas ao cabeçote protegendo os tecidos adjacentes ao tumor. Já nos aparelhos modernos é utilizado o colimador *multileaf* (Figura 1), o qual é constituído por pares de lâminas que se movimentam formando campos assimétricos (Guimaraes (2011); Morales (2011); Scaff (2010)).

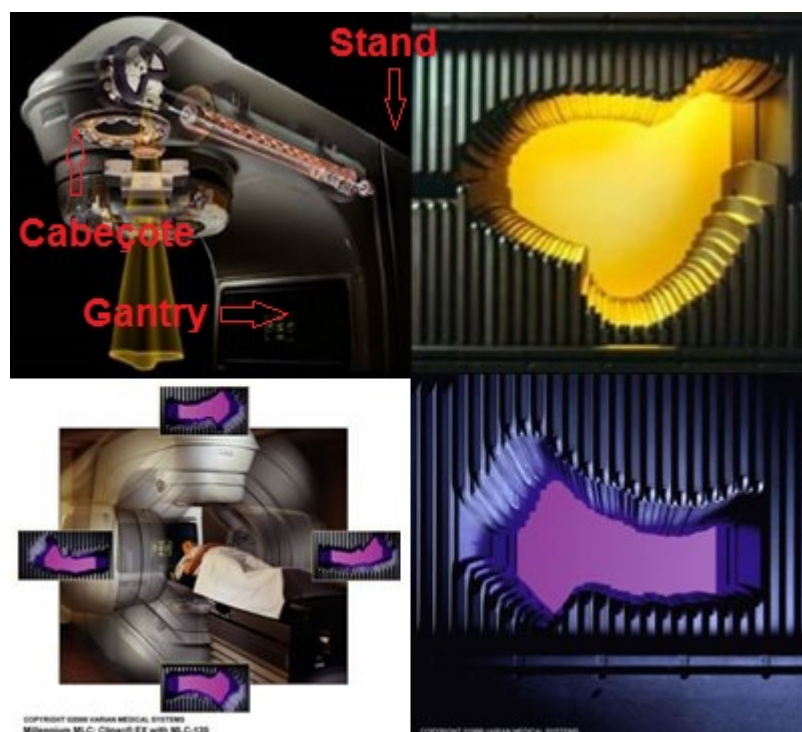


Figura 1 - Acelerador linear e colimador *multileaf* utilizados no tratamento por radiação. Fonte: Lima Junior (2018).

Com o avanço da tecnologia, os aceleradores lineares também evoluíram para que uma melhor dose seja depositada sobre os tumores. Três técnicas de planejamento se destacam nessa evolução a *Radioterapia Conformacional 3D (3D-RCT)* e a *Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)*.

A 3D-RCT simula uma imagem tridimensional do tumor e o planejamento é feito de modo que múltiplos feixes sejam conformados semelhante ao volume tumoral (Figura 2).

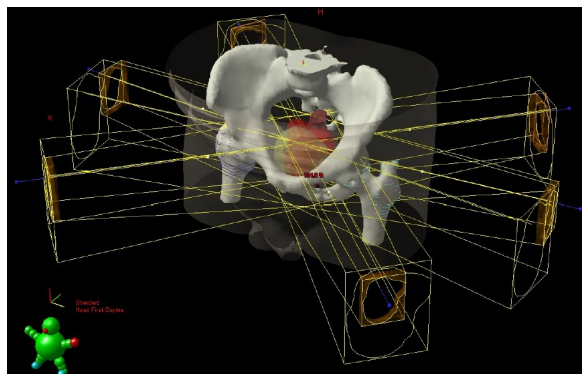


Figura 2 - Técnica 3D-RCT. Fonte: Dias et al. (2014).

A IMRT utiliza a tecnologia desenvolvida no 3D-RCT e não possui intensidade dos feixes homogênea, ou seja, consegue modular os feixes de modo que o tumor receba a dose desejada, prevenindo os tecidos adjacentes de receber alta dose. A dose é conformada de acordo com a intensidade dos subfeixes presente em cada feixe. Uma característica importante desta técnica é que todos os tecidos que podem receber dose durante o tratamento são definidos quanto a dose máxima que cada um pode receber. Assim, a cada conjunto de possíveis feixes a serem utilizados, a dose recebida por cada tecido é calculada e analisada se obedecem as prescrições médicas. A Figura 3 ilustra como essa técnica de planejamento funciona. Para um colimador com 9 pares de lâminas, o tumor é conformado e os subfeixes são emitidos com diferentes intensidades.

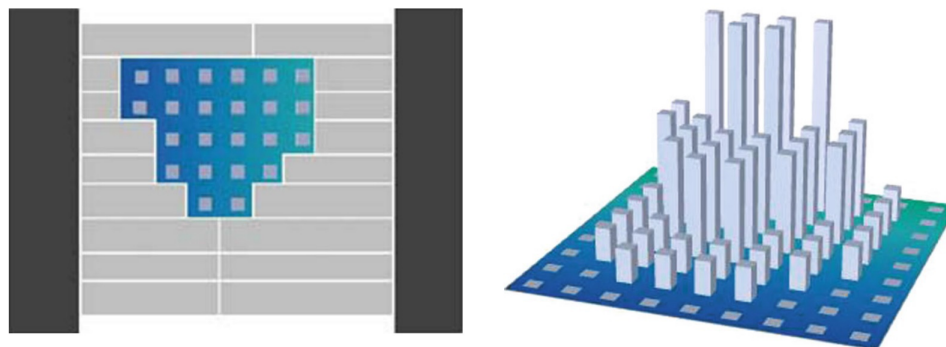


Figura 3 - Técnica IMRT. Fonte: Obal (2016).

A radiação emitida quando interage com as células do tecido corporal, é capaz de danificar o DNA das células, destruindo sua capacidade de se dividir e reproduzir, ou ainda em casos não desejáveis de causar algum tipo de mutação. As células tumorais possuem a capacidade de se reproduzir mais rapidamente do que células saudáveis, por isso sofrem maior efeito da radiação. Células saudáveis podem sofrer mutações quando recebem dose acima do permitido, por isso deve-se ter cuidado quanto ao planejamento do tratamento. É importante que o tratamento seja realizado com doses fracionadas, pois assim as células saudáveis conseguem se recuperar de uma sessão para a outra. No fim do tratamento, a dose acumulada depositada no tumor será a dose prescrita pelo médico e as células saudáveis devidamente protegidas, recebem baixa dose e possuem a fita de DNA recuperada. As células saudáveis são divididas em dois grupos, em que os tecidos mais sensíveis a radiação são chamados de órgãos de risco (OAR) e os demais de tecido saudável.

O tratamento por radiação pode ser feito para eliminação total do tumor, para redução de seu volume, quando há presença de células neoplásicas (células sem funções fisiológicas) porém não há volume tumoral, ou para diminuição de sintomas diversos. Além disso, o tratamento pode ser feito antes, depois ou durante uma cirurgia e pode ser associado a outros tratamentos como a quimioterapia (Instituto Nacional do Câncer (2018)).

O planejamento do tratamento acontece em etapas. Primeiramente a imagem é adquirida na mesma posição em que o tratamento será realizado, neste trabalho foram utilizados cortes de imagens de tomografia computadorizada (TC) na técnica IMRT. As imagens são transferidas para um *software* computacional o qual calculará a dose recebida nos tecidos, bem como o conjunto de feixes a serem utilizados no tratamento.

As estruturas anatômicas são delimitadas, incluindo o tumor, OAR e saudáveis. A região tumoral é definida pelo *volume de planejamento (PTV - planning target volume)*, este envolve o *volume clínico (CTV - clinical target volume)* e o *volume tumoral em si (GTV - Gross tumor volume)*, assim a *região irradiada (IV -*

irradiated volume) inclui todas as estruturas adjacentes ao tumor, essa definição do volume tumoral pode ser observada na Figura 4.

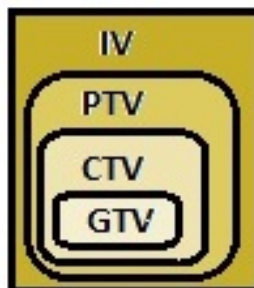


Figura 4 - Definição dos volumes tumorais. Fonte: Freitas & Cantane (2016).

Após delimitada as estruturas, as restrições de dose são definidas para cada tecido que está sujeito a receber dose dos feixes utilizados, bem como a dose a ser recebida pela região tumoral. Estas etapas são realizadas por um médico radioterapeuta. Com todas as doses prescritas, o físico médico planeja o tratamento, definindo a quantidade e angulação dos feixes a serem utilizados, a energia de radiação do tratamento, entre outros parâmetros. Finalizando o planejamento, o cálculo de dose feito é aprovado pelo médico e o tratamento é iniciado (Ministério da Saúde (2008)).

2.2 Otimização

A pesquisa operacional (PO) surgiu durante a Segunda Guerra Mundial (1939 – 1945), porém obteve maior destaque no meio científico a partir da década de 1950, e ainda ganhando maior visibilidade com a revolução computacional. A PO é fundamentada em buscar uma solução otimizada de um determinado problema, mostrando o melhor caminho a ser seguido. Um problema de PO é formulado como um modelo matemático, o qual apresenta as características necessárias para definir este problema. O modelo é resolvido por métodos específicos e testado, caso a solução encontrada não seja satisfatória o modelo deve ser aprimorado, caso contrário ele pode ser implementado (Hillier & Lieberman (2010)).

Modelos matemáticos na PO, também chamados de modelos de otimização ou modelos de programação, são utilizados para descrever os problemas, em que a função que descreve o objetivo principal é denominada *função objetivo*. O valor dessa função está sujeito a um conjunto de *restrições* que descreve a região de busca de soluções para o problema. Assim, pode-se escrever um modelo de PO de maneira a minimizar (maximizar) a função objetivo, sujeita as restrições definidas pelo problema apresentado. Esse modelo pode ser escrito como em (1), em que $f(x)$ é uma função definida no conjunto D , e este é um conjunto de *soluções viáveis* (Izmailov & Solodov (2005)).

$$\begin{array}{ll} \text{Minimizar (Maximizar)} & f(x) \\ \text{Sujeito a} & x \in D \end{array} \quad (1)$$

Qualquer x pertencente ao conjunto D é chamada *solução factível* ou *solução viável*, em caso contrário a solução é chamada *solução infactível* ou *solução inviável*. O conjunto D , de soluções factíveis, é chamado de *região factível*, e a melhor solução deste conjunto, ou seja, a solução (x^*) que fornece o mínimo (máximo) valor para a função objetivo dependendo do problema em questão é chamada de *solução ótima*. Assim, para um caso de problema de minimização, uma solução factível é chamada de ótima se $f(x^*) \leq f(x^0)$ para qualquer solução factível x^0 .

Um problema de programação linear (PPL) pode ser escrito adotando uma forma padrão (2), possuindo m restrições e n variáveis, em que o vetor c_i da função objetivo é denominado *vetor custo* e o vetor b_i são os *termos independentes*:

$$\begin{array}{ll} \text{Minimizar} & c_1x_1 + c_2x_2 + \dots + c_nx_n \\ \text{Sujeito a} & a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n = b_1 \\ & a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n = b_2 \\ & \vdots \\ & a_{m1}x_1 + a_{m2}x_2 + \dots + a_{mn}x_n = b_m \\ & (x_1, x_2, \dots, x_n) \geq 0. \end{array} \quad (2)$$

O PPL na forma padrão adotado em (2) pode ser escrito na forma matricial

(3):

$$\begin{array}{ll}
 \text{Minimizar} & c^t x \\
 \text{Sujeito a} & Ax = b \\
 & x \geq 0
 \end{array} \tag{3}$$

$$x \in \mathbb{R}^n, c \in \mathbb{R}^n, A \in \mathbb{R}^{m \times n}, b \in \mathbb{R}^m.$$

Quando as restrições são definidas na forma de desigualdade, *variáveis de folga* ou *sobra* podem ser acrescentadas a elas, tornando-as restrições de igualdade. Ainda, variáveis que não possuem restrições de sinais são chamadas de *variáveis livres*.

O problema (3) é também chamado de problema *primal*, e este possui um problema *dual* associado a ele. Ambos os problemas possuem o mesmo valor da função objetivo. Na maioria dos casos, o problema dual é utilizado quando a solução não será facilmente encontrada pelo problema primal.

O problema dual é escrito com os mesmo parâmetros utilizados no primal, porém considerando a forma padrão descrita (2) de um caso de minimização, o problema dual será de maximização. As mudanças entre os problemas primal e dual são:

- Cada variável do primal corresponde a uma restrição do dual;
- Cada restrição do primal corresponde a uma variável do dual;
- Os coeficientes da função objetivo do primal correspondem aos termos independentes das restrições do dual;
- Os termos independentes das restrições do primal correspondem aos coeficientes da função objetivo do dual;
- A transposta da matriz de restrições do primal, é a matriz de restrições do dual.

É possível observar essas mudanças comparando os modelos (3) e (4) em suas formas matriciais.

$$\begin{aligned} & \text{Maximizar} && b^t y \\ & \text{Sujeito a} && A^t y \leq c \\ & && y \text{ livre} \end{aligned} \tag{4}$$

É possível encontrar relações diretas entre os problemas primal e dual. O Teorema 2.1 mostra que caso o primal e dual tenham soluções ótimas, o valor ótimo da função objetivo de ambos são iguais, comprovando a correspondência dos modelos. E o Teorema 2.2 mostra que é possível encontrar através de uma solução ótima, do modelo primal por exemplo, a solução ótima do dual, utilizando as variáveis de folgas complementares (s para o modelo primal e μ para o dual) (Taha (2008); Arenales et al. (2011)).

Teorema 2.1 (Teorema forte da dualidade) *Sejam x^* a solução ótima do primal e y^* a solução ótima do dual, tal que $c^t x^* = b^t y^*$.*

Teorema 2.2 (Teorema das folgas complementares) *Seja x solução factível primal, e s variáveis de folga do primal. Ainda, y solução factível dual com μ variáveis de folga. Então, x e y são ótimos para os problemas primal e dual, respectivamente se, e somente se:*

$$\begin{aligned} x_j \mu_j &= 0, \quad j = 1, \dots, n \\ y_i s_i &= 0, \quad i = 1, \dots, m. \end{aligned}$$

Um modelo de programação (otimização) pode receber uma denominação de acordo com suas restrições, função objetivo e equações ou inequações que descrevem as restrições. De acordo com o tipo das variáveis o modelo pode receber uma das denominações: contínuo quando as variáveis podem assumir valores reais dentro do conjunto de restrições; inteiro (discreto) quando estas variáveis podem assumir somente valores inteiros, binário quando as variáveis podem assumir somente valores

0 ou 1; ou misto no caso de haver mais de um destes tipos de variáveis. De acordo com a linearidade o modelo pode ser denominado linear quando todas as expressões matemáticas no objetivo e restrições são lineares; ou não linear quando o modelo conter pelo menos uma expressão não linear. Existem muitos outros tipos de denominações como dinâmica, em redes, irrestrita, linearmente restrita, quadrática, convexa, separável, não convexa e fracionária (Taha (2008), Bazarra et al. (2010), Hillier & Lieberman (2010)). Ou ainda, pode haver uma junção de características dos modelos, como é o caso do modelo proposto no presente trabalho, que possui característica de um modelo de programação não linear inteiro misto, apresentando mais de um tipo de variável.

As soluções desses modelos são encontradas por meio de métodos matemáticos de otimização, sejam eles exatos (encontram a solução ótima do modelo) ou heurísticos (solução aproximada), todos eles funcionam através de repetições, em que a cada iteração a solução se aproxima da ótima (Taha (2008)), os métodos exatos clássicos para resolução de um modelo de programação, assim como algumas heurísticas que serão usadas neste trabalho, são discutidos na Seção 5. Na Seção 3 é proposto um modelo de otimização não linear inteiro misto para resolução do problema de escolha de feixes e entrega de dose para auxílio no planejamento da radioterapia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Apesar de a pesquisa operacional ter sido utilizada pela primeira vez no fim da década de 1930 durante as grandes guerras, ela só foi utilizada na radioterapia em 1968 com o modelo de programação linear descrito por Bahr et al. (1968). Porém até meados da década de 1990, esse tipo de modelagem aplicada à radioterapia pouco era estudada e utilizada, até que físicos médicos e matemáticos da época encontraram na otimização uma boa maneira de planejar os tratamentos por radiação ao invés do método de tentativa e erro até então utilizado (Holder (2005)).

Desde então muitos trabalhos estão sendo desenvolvidos nessa área, a otimização aplicada a radioterapia pode envolver uma ou mais das três etapas:

- Problema da intensidade da dose;
- Problema da escolha de feixes;
- Problema da abertura das lâminas.

Os problemas descritos podem ser modelados separadamente ou envolvendo combinações dos problemas, e como método de resolução podem ser utilizados métodos exatos, metaheurísticas ou ambos (mateheurísticas). A seguir estão descritos alguns trabalhos desenvolvidos na área.

Shepard et al. (1999) descreveram diferentes modelos de otimização aplicados ao IMRT, dentre eles um modelo de programação linear, um modelo de programação não linear e um modelo inteiro misto com restrição de dose volume, apontando as vantagens e desvantagens de cada um.

Holder (2003) propôs um modelo de programação linear utilizando restrições elásticas para os limites de dose dos diferentes tecidos. Esses limites variam

de acordo com vetores de penalização da função objetivo (chamada função elástica), sempre garantindo resultado factível quando resolvido pelo método de pontos interiores primal-dual.

Cid (2003) considerando o método proposto por Holder (2003), avaliou a eficiência do método exato empregado na resolução, comparando os resultados obtidos pelo método de pontos interiores primal-dual e preditor-corretor, em que o método preditor-corretor obteve melhor eficiência.

Ehrgott & Johnston (2003) utilizaram um modelo de programação multiobjetivo para o problema de escolha de feixes, propondo novos métodos para a resolução do problema, uma vez que até o momento do trabalho apresentado, apenas utilizavam simulated annealing (SA), busca exaustiva e busca com operadores genéticos como métodos de resolução. Os métodos empregados foram método de pontos interiores, as heurísticas de busca local, busca local relaxada e *set cover*.

Araújo (2006) propôs um modelo genérico de otimização para o 3D-RCT, sugerindo três metaheurísticas para a resolução da escolha de feixes: algoritmo genético multiobjetivo (MOGA), recozimento simulado multiobjetivo (MOSA) e busca tabu multiobjetivo (MOTS). Seguindo na mesma linha de pesquisa, Goldberg et al. (2009) sugeriram a utilização de um algoritmo transgenético, o qual teve sua eficiência comparada com o MOGA para a escolha de feixes utilizando um modelo de programação multiobjetivo, aplicados ao 3D-RCT.

Craft et al. (2006) apresentaram um algoritmo o qual cria uma base de dados com planos de superfície pareto ótima, ou seja, planos os quais não existe nenhum outro melhor que eles considerando qualquer dimensão. Esse algoritmo é aplicado a um modelo de programação multiobjetivo para IMRT resolvido pelo método de barreiras.

Ehrgott et al. (2008) utilizaram para a resolução de escolha de feixes de um modelo de programação inteiro misto aplicado ao planejamento de IMRT as cinco heurísticas: *set cover*, vetor de quantização, algoritmo genético (AG), SA e busca local. Aplicando esse modelo em outros modelos da literatura para o problema

de intensidade de dose, e avaliando a eficiência de cada aplicação. Foi o primeiro trabalho realizado na área comparando métodos e modelos diferentes.

Aleman et al. (2008) discutiram sobre o problema dos feixes e da intensidade de dose. Para o primeiro problema, empregaram os algoritmos SA e busca local como métodos de resolução. Para o problema de intensidade da dose basearam-se no modelo proposto por Romejin et al. (2006), os quais sugerem um modelo linear aplicado ao IMRT, abordando uma grande discussão quanto a questão do uso de restrição de dose-volume e correlação espacial.

Lim et al. (2008) apresentaram um modelo de programação inteiro misto, resolvido por meio do método *branch-and-bound* para o problema de escolha de feixes, eliminando os feixes insignificantes para o problema por meio de heurísticas. Além disso, apresentaram um modelo de programação linear para o problema de intensidade de dose utilizando o conjunto de feixes encontrado na resolução do problema anterior, e resolvendo este modelo pelo método de pontos interiores.

Shao (2008) modificou o modelo linear proposto por Holder (2003) para um modelo de programação multiobjetivo propondo para resolução um algoritmo denominado *benson's outer approximation algorithm* para o IMRT.

Clark et al. (2008) propuseram um modelo linear/quadrático de programação hierárquico para IMRT para o problema de feixes e de distribuição de dose, em que os objetivos são ordenados de maneira hierárquica e resolvidos na ordem determinada. O objetivo do passo anterior se torna então uma restrição no próximo passo, e assim segue até que todos os objetivos sejam cumpridos.

Acosta et al. (2009) desenvolveram o primeiro *software* que permite a comparação entre diferentes modelos e soluções na área para planejamento de IMRT, denominado “RAD - *Radiotherapy Optimal Design*”. Utilizando um modelo de programação linear para o problema de intensidade de dose e para o problema de combinação de feixes. Como o *software* permite modelar e resolver problemas, para a etapa de modelagem foi utilizado o *software* AMPL, porém possui limitações para problemas que necessitam de heurísticas para a resolução, pois essas não possuem

exatidão na solução encontrada.

Viana (2010) baseou-se no modelo proposto por Holder (2003) e desenvolveu um método para a correção da heterogeneidade dos tecidos presentes na imagem de tomografia computacional utilizada no planejamento de IMRT, baseando-se nos diferentes valores dos coeficientes de atenuação linear desses tecidos.

Obal (2011) desenvolveu um modelo multiobjetivo para o 3D-RCT aplicado ao problema de intensidade da dose nos tecidos utilizando método de pontos interiores para um único corte tomográfico com conjunto de feixes pré definidos. Obal (2016) expandiu o modelo proposto anteriormente acrescentando a ele a escolha de feixes além de apenas otimizar a intensidade da dose. Para a resolução deste problema utilizou metaheurísticas, em que as metaheurísticas busca tabu (BT), busca em vizinhança variável (VNS) e AG foram consideradas para a escolha de feixes, e o método exato simplex para a intensidade da dose.

Rocha et al. (2011) sugeriram um modelo de otimização combinatorial utilizando busca tabu binária e probabilística para resolução aplicado a IMRT, de modo que a intensidade dos feixes é escolhida de acordo com a vizinhança do mesmo e a função objetivo do modelo baseia-se no critério de dose-volume.

Bertsimas et al. (2013) propuseram um modelo de programação linear para o problema da angulação dos feixes juntamente com o problema de intensidade de dose para IMRT. Uma heurística híbrida foi utilizada para a escolha dos feixes, em que combina a metaheurística SA com as informações do gradiente, esta última encontra o ótimo local, e a SA o ótimo global. E por último o modelo de programação linear foi resolvido por métodos exatos.

Dias et al. (2014) utilizaram um modelo do tipo *surrogate model*, e para a resolução utilizaram o AG para o problema de escolha de feixes aplicado no planejamento de IMRT. O AG utilizado considera a discretização entre os feixes propostos e utiliza uma rede neural para calcular o *fitness* de cada indivíduo da população gerada. Seguindo na mesma linha de escolha de feixes, Dias et al. (2015) utilizaram um modelo de programação não linear já existente com restrições lineares positivas,

e para a resolução do modelo a metaheurística SA foi empregada para encontrar o melhor conjunto de feixes.

Cabrera et al. (2016) propuseram um modelo multiobjetivo para escolha do feixe em IMRT. A resolução do modelo foi dividida em duas partes utilizando uma metaheurística, na primeira um algoritmo de busca local determinística encontra um conjunto de feixes obtendo um ótimo local. A distribuição de dose de cada conjunto é calculada utilizando um algoritmo de programação exato não linear. Na segunda parte a dose de cada conjunto é analisada, encontrando a melhor distribuição de dose.

Salvador (2016) realizou um estudo da aplicação do método simplex para a resolução do modelo proposto por Holder (2003) comparando os resultados obtidos com os resultados de Cid (2003) a qual utilizou método de pontos interiores para o mesmo modelo.

Baseando-se nos trabalhos descritos, foi proposto um modelo de programação não linear inteiro misto envolvendo os problemas de escolha de feixe e intensidade de dose do planejamento da radioterapia, o qual está descrito na próxima seção. Para resolução do novo modelo foram propostas duas metaheurísticas, sendo que para a escolha de feixe foram utilizadas as metaheurísticas BT e VNS. Quanto ao problema de intensidade de dose, foram utilizados métodos exatos para a resolução, sendo eles dual simplex (DS), primal simplex (PS) e método de pontos interiores (MPI), descritos na Seção 5.

4 MODELAGEM MATEMÁTICA

Essa seção é destinada a apresentar o modelo de otimização não linear inteiro misto proposto neste trabalho.

4.1 Modelo matemático proposto

Considere as variáveis e os parâmetros descritos a seguir presentes no modelo:

- TG : dose prescrita no tumor;
- tol : porcentagem tolerada de dose (2% a 15%);
- $TUB = (1 + tol)*TG$ e $TLB = (1 - tol)*TG$: limitantes de dose superior e inferior do tecido tumoral, respectivamente;
- CUB e $GUB = TG*(1 + 0,1)$: limitantes superiores de dose para OAR e saudáveis;
- x : vetor de dose modulada dos k feixes com n subfeixes - $x \in \mathfrak{R}^{kn}$;
- m_T , m_C e m_G : quantidade de *pixel* presente respectivamente nos tecidos tumoral, OAR e saudável;
- α , β , γ : variáveis elásticas de limitação de dose - $\alpha \in \mathfrak{R}^{m_T}$, $\beta \in \mathfrak{R}^{m_C}$ e $\gamma \in \mathfrak{R}^{m_G}$;
- L , U_C e U_G : matrizes identidade que medem a quantidade elástica - $L \in \mathfrak{R}^{m_T \times m_T}$, $U_C \in \mathfrak{R}^{m_C \times m_C}$ e $U_G \in \mathfrak{R}^{m_G \times m_G}$;
- ω : escalar positivo;

- $l = 1/m_T$, $u_C = 1/m_C$ e $u_G = 1/m_G$: vetores unitários de penalidade às variáveis elásticas;
- A_T , A_C e A_G : matrizes de deposição de dose para os tecidos tumoral, OAR e tecido saudável, respectivamente.

A modelagem a seguir proposta por Holder (2003) tem como objetivo minimizar a soma de desvio de dose nos diferentes tecidos (5), sujeito as restrições elásticas (6), (7) e (8) as quais controlam a deposição de dose prescrita no tumor, OAR e tecido saudável, respectivamente. As restrições (9), (10) e (11) controlam as penalizações das variáveis elásticas e (12) garante solução não negativa.

$$\text{Minimizar} \quad \omega l^T \alpha + u_C^T \beta + u_G^T \gamma \quad (5)$$

$$\text{Sujeito a} \quad TLB - L\alpha \leq A_T x \leq TUB \quad (6)$$

$$A_C x \leq CUB + U_C \beta \quad (7)$$

$$A_G x \leq GUB + U_G \gamma \quad (8)$$

$$0 \leq L\alpha \leq TLB \quad (9)$$

$$-CUB \leq U_C \beta \quad (10)$$

$$0 \leq U_G \gamma \quad (11)$$

$$x \geq 0 \quad (12)$$

Baseado no Modelo (5) – (12), é proposto um modelo que, além de controlar a dose depositada em cada tecido considerado, escolhe o melhor conjunto de feixes otimizando a intensidade da dose aplicada.

Considere ω com valor 1, sendo assim omitido do modelo (Viana (2010)) e Y a matriz diagonal com elementos de y pertencente ao \mathfrak{R}^{kn} , em que y é vetor linha contendo as variáveis binárias de escolha de feixe, em que 1 indica presença e 0 ausência do feixe.

O modelo proposto neste trabalho é dado por:

$$\text{Minimizar} \quad l^T \alpha + u_C^T \beta + u_G^T \gamma \quad (13)$$

$$\text{Sujeito a} \quad TLB - L\alpha \leq A_T Y x \leq TUB \quad (14)$$

$$A_C Y x \leq CUB + U_C \beta \quad (15)$$

$$A_G Y x \leq GUB + U_G \gamma \quad (16)$$

$$0 \leq L\alpha \leq TLB \quad (17)$$

$$-CUB \leq U_C \beta \quad (18)$$

$$0 \leq U_G \gamma \quad (19)$$

$$Y e = \eta. \quad (20)$$

$$x \geq 0 \quad (21)$$

$$y \in \{0, 1\} \quad (22)$$

Assim, para cada conjunto de feixes y escolhido, um valor de desvio de dose é obtido. A nova restrição (20) garante a utilização da quantidade η de feixes selecionados, em que e é um vetor coluna de dimensão n com todos elementos iguais a 1. E (22) especifica a variável y de escolha de feixe como binária.

A matriz de deposição de dose (A) é construída de acordo com cada caso das imagens reais em que o modelo será aplicado e essa construção é explicada a seguir.

4.2 Matriz de deposição de dose

O Modelo (13) – (22) proposto utiliza a *matriz de deposição de dose* (A). Esta matriz é construída de acordo com a dose recebida em cada *pixel* da imagem referente a cada um dos feixes utilizados. Dessa maneira, seja o subfeixe i do feixe de ângulo a , e p o *pixel* correspondente na imagem, e sendo que a contagem dos *pixel* é feita da esquerda para a direita e do topo para baixo da imagem, a matriz de deposição de dose é representada como na Figura 5 (Viana (2010)).

a	1				2				...	k			
p/i	1	2	...	n	1	2	...	n	...	1	2	...	n
1	$A_{[p,a,i]}$												
2													
.													
.													
m													

Figura 5 - Representação da matriz de deposição de dose.

Considerando que cada *pixel* pertence a um tecido diferente então a dose atenuada por eles possuem valores diferentes, assim a matriz de deposição de dose depende de três fatores importantes (Obal (2011)):

- Número TC;
- Atenuação do feixe;
- Presença de feixe.

Os valores de atenuação de dose diferem para os tecidos corporais, e com isso a imagem de TC é caracterizada por possuir diferentes escalas de cinza devido a essa atenuação. Quanto mais denso o tecido, como a região óssea, mais clara é a imagem e quanto menos denso mais escura. De acordo com essa escala de cores relativa à densidade dos tecidos, é possível determinar o tom de escala de cinza de cada *pixel* da imagem, esse valor recebe o nome de *número TC*. Assim, quanto mais claro o *pixel* mais perto de 1 é o número TC e quando mais escuro, este valor se aproxima de 0. Com esses valores é possível construir a chamada *matriz TC*, referente ao tom da escala de cinza de cada *pixel* da imagem.

A atenuação do feixe pode ser caracterizada pela *porcentagem de dose profunda (PDP)*, a qual é a normalização da distribuição de dose em relação a dose em uma profundidade conhecida. Essa distribuição de dose descrece conforme a profundidade é aumentada, e depende de outros fatores como da energia do feixe utilizada no tratamento e do tamanho de campo definido para o tratamento. Os

valores da PDP para diferentes energias e campos podem ser encontrados em (Scaff (2010)). Neste trabalho a curva utilizada foi para um feixe de 10 MeV e um campo de tamanho $10 \times 10 \text{ cm}^2$, e pode ser observada na Figura 6. Os valores da curva PDP descrevem então a *matriz F* de acordo com a profundidade dos *pixel*.

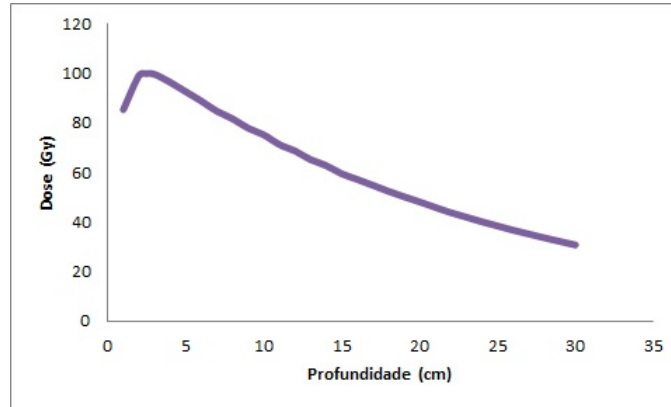


Figura 6 - Curva de porcentagem de dose profunda utilizada para energia de 10 MeV (Fonte: Scaff (2010)).

O último fator importante para a construção da matriz de absorção de dose é a presença do feixe. Com a presença do feixe em determinada angulação, haverá atenuação de dose nos *pixel* atingidos pelo mesmo. Assim, é gerada uma *matriz C* binária com as mesmas dimensões da imagem. Onde há feixe, os elementos recebem 1 e regiões que não são atingidas pelos feixes recebem 0.

A matriz de deposição de dose é calculada através da multiplicação dos três fatores descritos. Esse processo é realizado para cada feixe proposto, assim para k feixes, obtêm-se k submatrizes de dose, e a matriz de dose A é a concatenação vertical das submatrizes, como observado na Figura 5 e na Equação (23).

$$A^k = TC^k \odot F^k \odot C^k \quad (23)$$

$$A = [A^1 A^2 \dots A^k]$$

A matriz de deposição de dose A pode ser reordenada separando os *pixel* de acordo com os tecidos que pertencem (Equação (24)), em que A_T , A_C e A_G representam os

pixel da região tumoral, OAR e saudável, respectivamente:

$$A = \begin{bmatrix} A_T \\ A_C \\ A_G \end{bmatrix}. \quad (24)$$

Esta matriz será construída de acordo com a dose recebida em cada *pixel* referente a cada um dos feixes utilizados da imagem dos casos reais considerados na Seção 6.

5 MÉTODOS DE RESOLUÇÃO UTILIZADOS

Essa seção visa discutir alguns métodos para resolução de problemas de otimização, os quais serão muito importantes para o entendimento dos objetivos propostos neste trabalho, ou seja, na proposição de planejamentos otimizados para a radioterapia.

5.1 Métodos Exatos

Métodos exatos são utilizados para encontrar a solução ótima do problema, ou seja o ótimo global. Baseados nos objetivos deste trabalho, neste item será dado destaque para os métodos clássicos de resolução: método simplex e método de pontos interiores. Esses tipos de método de resolução, descritos em (5.1.1) e (5.1.2), procuram o valor ótimo a partir de um ponto inicial por meios algébricos, porém para problemas de grande porte eles podem possuir desempenho computacional lento.

5.1.1 Método Simplex

O método simplex foi desenvolvido por George Dantzig para resolver problemas de programação linear em 1947. Inicialmente, o tempo computacional demandado por este método era muito grande, atualmente com computadores avançados, aprimoramento das técnicas e desenvolvimento de *software* computacionais, este método pode ser resolvido em poucos segundos para a maioria dos problemas.

O método Simplex (Primal Simplex ou Dual Simplex) viabiliza a solução de muitos problemas da programação linear. É uma técnica clássica, encontra boa aceitação em diversas áreas.

O algoritmo pode ser implementado de várias maneiras diferentes, mas o princípio é basicamente o mesmo e existem diferentes *software* computacionais livres ou comerciais com esta implementação.

Os aspectos teóricos deste método podem ser visto com bastante detalhes em diversos livros da área de Programação Linear, como: Bazaraa et al. (2010); Hillier & Lieberman (2010); Salvador (2016); Arenales et al. (2011). Diante disto, entende-se que seja desnecessário a reprodução desta teoria neste trabalho.

5.1.2 Método de Pontos Interiores

O Método de Pontos Interiores (MPI) foi proposto em 1984 por Narendra Karmarkar, este método se opunha ao método até então utilizado (método simplex). Enquanto o método simplex percorre os limites entre a região factível e infactível até encontrar a solução ótima (vértice ótimo), o MPI percorre pontos internos da região factível. O método consiste basicamente em:

- A partir de uma solução factível segue direções até a solução ótima;
- Desloca mais rapidamente na direção que melhore a função objetivo;
- Modifica o espaço solução, em que a melhor solução atual se torna o centro do espaço (deixando o deslocamento mais eficiente e rápido).

Dentro do MPI existem suas variações, como o método de pontos interiores primal-dual, método de pontos interiores barreira logarítmica, método de pontos interiores barreira logarítmica preditor-corretor, entre outros. Neste trabalho é utilizado o método de pontos interiores barreira logarítmica, que está descrito em Cantane (2004).

5.2 Metaheurísticas

As metaheurísticas são utilizadas para problemas denominados NP-difíceis, ou seja, problemas de decisão com algoritmos não determinísticos. Esse tipo de

problema utiliza um tempo computacional elevado para determinação da solução ótima quando utilizado métodos exatos como resolução, portanto é inviável o uso destes métodos. Para isso, métodos heurísticos são utilizados em problemas NP-difíceis encontrando uma solução aproximada para o problema.

Métodos heurísticos são baseados em ideias de senso comum com buscas locais iterativas ao redor de uma solução. A partir de uma solução inicial, a cada iteração uma nova solução é encontrada e pode ser melhor do que a solução anterior. Este processo continua até que um critério de parada seja satisfeito. Os algoritmos gerais devem ser adaptados aos problemas específicos, porém eles devem ser eficientes tanto para as instâncias pequenas e simples quanto para as instâncias grandes e complexas, como o problema abordado.

Anos depois de as heurísticas serem criadas, Glover em 1986 começou a utilizar as metaheurísticas, as quais são adaptações melhoradas das heurísticas. Essas técnicas podem ser utilizadas como método de resolução de qualquer problema. As metaheurísticas possuem a habilidade de fugir de ótimos locais, encontrando soluções próximas ou mesmo o ótimo global do problema. Em geral, esse tipo de método possui a característica de simular fenômenos biológicos, físicos ou químicos, como exemplo o algoritmo genético, colônia de formigas, simulated annealing, entre outros (Hillier & Lieberman (2010); Luzia & Rodrigues (2009); Romualdo (2011); Zapelini (2009)).

Neste trabalho são abordadas duas metaheurísticas Busca Tabu (BT) e Busca em Vizinhança Variável (VNS), as quais estão descritas a seguir, em que ambas utilizam a heurística Busca Local.

5.2.1 Busca Local

A busca local é uma heurística simples a qual perturba aleatoriamente uma solução inicial também gerada de modo aleatório. A solução perturbada é chamada de vizinho, se esse vizinho possuir melhor valor na função objetivo do problema ele se torna a melhor solução atual, encontrando ótimos locais. O processo é repetido

até que satisfaça o critério de parada definido (por exemplo, número de iterações máximas, a não melhora da função objetivo em n iterações, etc.).

A vantagem dessa heurística é que não ocupa memória, pois o caminho utilizado para encontrar o vizinho não é guardado e este é gerado randomicamente. Outra vantagem é que esta pode auxiliar diversos algoritmos de otimização.

O Algoritmo 1 apresenta o procedimento utilizado. A heurística de busca local é muito utilizada em metaheurísticas, como é o caso da BT e VNS descritas a seguir.

Algoritmo 1: Metaheurística Busca Local

```

início
   $s_0$  solução inicial aleatória;
   $s^* \leftarrow s_0$ ;
  enquanto  $k < kmax$  faça
    Perturbe  $s^*$  ;           /* Gera um vizinho aleatório de  $s^*$  */
     $s \leftarrow vizinho$ ;
    se ( $f(s) < f(s^*)$ ) então
      |  $s^* \leftarrow s$ ;
    fim
     $k \leftarrow k + 1$ ;
  fim
  Retorne  $s^*$ ;
fim

```

5.2.2 Busca Tabu (BT)

A metaheurística BT foi criada por Glover em 1986 e descrito em Glover et al. (1993). BT é uma metaheurística que guia a heurística busca local para explorar a região de busca, podendo as soluções serem melhores ou não que a solução atual. O diferencial da metaheurística BT, em relação as outras metaheurísticas, é a memória adaptativa do método. Se em determinada iteração o método não encontrar solução

melhor, na próxima iteração a busca local será feita na mesma região, e para evitar ótimos locais e ciclagens, uma lista de restrição de movimentos é criada (*lista tabu*), impedindo que movimentos já realizados em iterações anteriores sejam efetuados novamente.

A metaheurística BT pode utilizar como solução inicial uma solução aleatória ou uma solução gerada por uma heurística construtiva. Essa solução será atualizada assim que a busca local encontrar um vizinho que seja uma solução melhor para o problema. A busca local realiza movimentos (modificações/trocas) na solução, chegando a outras possíveis soluções na vizinhança. A definição de vizinhança é um fator importante para cada problema a ser resolvido, uma vez que cada problema possui um conjunto solução com características específicas.

A cada iteração que um novo vizinho é escolhido ele é comparado com a solução que o originou, assim o que promover melhoria é assumido como a mais nova solução (melhor solução até o momento). Se o vizinho gerado for melhor que a solução anterior, o movimento realizado na busca local é adicionado a lista tabu, não permitindo que movimento seja realizado novamente. Esses movimentos podem ser mantidos na lista apenas por um tempo determinado, permitindo que novos movimentos sejam adicionados quando a lista é definida por um tamanho fixo. Porém, em uma próxima iteração pode acontecer de, se o movimento for realizado, a solução melhore pois o espaço de busca é alterado a cada nova melhor solução encontrada. Se isso acontecer, a proibição do movimento é violada pela chamada função de aspiração.

É definido um critério de parada para evitar que o método entre em *loop* infinito. O critério pode ser por número de iterações realizado, número de iterações sem melhora na solução, tempo computacional, ou ainda quando encontrar um valor próximo da função objetivo desejada (Lopes et al. (2013); Souza (2006); Subramanian et al. (2006)).

O Algoritmo 2 descreve a metaheurística BT.

Algoritmo 2: Metaheurística Busca Tabu

```

início
   $s_0$  solução inicial aleatória;
   $s^* \leftarrow s_0$  ;                               /* Melhor solução até o momento */
   $Iter \leftarrow 0$  ;                             /* Contador do número de iterações */
   $MelhorIter \leftarrow 0$  ;                       /* Última iteração com melhor  $s^*$  */
   $BTmax$  ;    /* Limite máximo de iterações sem melhora em  $s^*$  */
   $T \leftarrow \emptyset$  ;                         /* Lista Tabu */
  Inicialize a Função Aspiração  $A$ ;
  enquanto ( $Iter - MelhorIter \leq BTmax$ ) faça
     $Iter \leftarrow Iter + 1$ ;
    Seja  $s' \leftarrow s^* \oplus m$  o melhor elemento de  $V \subseteq N(s)$  tal que o
      movimento  $m$  não seja tabu ou  $s'$  atenda a condição de aspiração
      ( $f(s') < A(f(s^*))$ ); ;    /*  $V$  é um subconjunto da vizinhança
       $N(s)$  em que o movimento está sendo realizado */
    Atualize  $T$ ;
    se ( $f(s') < f(s^*)$ ) então
      |  $s^* \leftarrow s'$ ;
      |  $MelhorIter \leftarrow Iter$ ;
    fim
    Atualize  $A$ ;
  fim
  Retorne  $s^*$ ;
fim

```

5.2.3 Busca em Vizinhança Variável (VNS)

A metaheurística VNS foi desenvolvida por Mladenovic (1995), e assim como a BT utiliza a heurística busca local para encontrar soluções vizinhas melhores. Porém, o que mais a difere das demais metaheurísticas é que a VNS não segue apenas um caminho para encontrar uma solução vizinha, um conjunto de vizinhanças é de-

finido. Assim, cada conjunto é explorado até que a melhor solução do problema seja encontrada, escapando de ótimos locais.

No VNS uma solução inicial factível é gerada aleatoriamente e assumida como a melhor até o momento. Essa solução é modificada de acordo com a vizinhança definida, e ao redor desse vizinho é aplicada a heurística de busca local, procurando um vizinho que seja melhor que a melhor solução obtida até o momento. Caso nenhuma solução melhor seja encontrada nessa vizinhança, a próxima vizinhança definida é explorada e assim sucessivamente até que todas as vizinhanças sejam analisadas. O número de vizinhanças e suas formas são definidas de acordo com a estrutura do problema a ser resolvido.

O critério de parada utilizado no VNS pode ser o tempo computacional máximo, número de iterações ou número de iterações sem melhora (Hansen & Mladenovic (2001); Souza (2011)).

O Algoritmo 3 descreve o método.

Algoritmo 3: Metaheurística Busca em Vizinhança Variável

```

início
  Seja  $s_0$  uma solução inicial e  $kmax$  o número de estruturas de vizinhança;
   $s^* \leftarrow s_0$  ;                               /* Solução atual */
  enquanto (Critério de parada não satisfeito) faça
     $k \leftarrow 1$  ;                               /* Tipo de estrutura de vizinhança */
    enquanto  $k \leq kmax$  faça
      Gere um vizinho qualquer  $s' \in N^{(k)}(s^*)$ ;
       $s'' \leftarrow$  Busca Local( $s'$ );
      se  $f(s'') < f(s^*)$  então
         $s^* \leftarrow s''$ ;
         $k \leftarrow 1$ ;
      senão
        |  $k \leftarrow k + 1$ ;
      fim
    fim
  fim
  Retorne  $s^*$ ;
fim

```

Os métodos exatos apresentados e discutidos neste capítulo são bastante úteis para resolução de problemas de otimização, mas em alguns casos (problemas de grande porte) estes métodos exigem um tempo computacional muito elevado. Nestes casos, os métodos aproximativos como mistos de heurísticas e exatos (Mateheurísticas) podem ser mais eficientes na resolução do problema.

5.3 Mateheurísticas

Como descrito acima existem diversos métodos para a resolução de modelos de otimização, entre eles métodos exatos e métodos heurísticos/metaheurísticos, ou

ainda a junção de ambos, compondo os métodos mateheurísticos. Para a resolução do Modelo (13) – (22) proposto foram utilizadas 6 mateheurísticas, sendo que 3 utilizando a metaheurística BT e as demais a metaheurística VNS. Para cada metaheurística 3 métodos exatos foram vinculados: Dual Simplex (DS), Primal Simplex (PS) e Método de Pontos Interiores (MPI), compondo assim as 6 mateheurísticas (BT-DS, BT-PS, BT-MPI, VNS-DS, VNS-PS e VNS-MPI). As metaheurísticas são utilizadas para a escolha de feixe, quando uma alteração do conjunto de feixe é feita, ela é avaliada pelo método exato para analisar se há uma melhora da função objetivo do modelo. Caso a melhora ocorra, uma nova busca é feita ao redor do novo conjunto encontrado, até que todas as repetições definidas sejam satisfeitas.

Os Algoritmos 4 e 5 descrevem as mateheurísticas e são baseados nos Algoritmos 2 e 3 apresentados previamente. Considerando que onde está escrito “exato” ocorre a integração do *software* MATLAB[®] com o CPLEX, pois as metaheurísticas foram implementadas no MATLAB[®] para a escolha do conjunto de feixes e para o problema de intensidade de dose foram utilizadas rotinas de métodos exatos disponíveis pelo CPLEX. O CPLEX é um *software* desenvolvido para resolução de modelos de otimização e que pode ser integrado a vários outros *software* de programação. Quando há essa integração basta utilizar o *toolbox* disponível, utilizando rotinas específicas para a resolução do problema proposto. Neste trabalho, após feita a escolha de feixe por uma das metaheurísticas propostas, o Modelo (13) – (22) se torna um modelo de programação linear. Assim, para resolver o problema de intensidade de dose, a função utilizada foi a *cplexlp*:

$$[X, fval, exitflag, output] = cplexlp(f, A, b, [], [], lb, ub, [], options), \quad (25)$$

em que:

- X é o vetor contendo as variáveis a serem minimizadas, no Modelo (13) - (22) se referindo a α , β , γ e x ;
- $fval$ é o valor da função objetivo obtido;

- *exitflag* fornece a informação de factibilidade do modelo;
- *output* dá informações quanto ao método de resolução utilizado;
- *f*, *A* e *b* correspondem as variáveis do modelo no formato de função objetivo, matrizes de restrição e termos independentes;
- *lb* e *ub* corresponde ao limite inferior e superior de X ;
- *options* possibilita modificação no método de resolução utilizado:
 - *primal*: primal simplex (PS);
 - *dual*: dual simplex (DS);
 - *interior-point*: método de pontos interiores barreira logarítmica (MPI).

Quando a opção *dual* é selecionada, resolve o problema apenas pelo método DS, o qual é a primeira escolha do *software* principalmente para problemas primais degenerados com pouca variabilidade nos coeficientes das restrições. O método *primal* funciona muito bem para problemas com número de variáveis maior que o número de restrições, ou ainda com pouca variabilidade nos coeficientes da função objetivo, resolvendo o problema pelo PS. Por fim, a opção *interior-point* se mostra eficiente para problemas de grande porte (mais de 100000 linhas ou colunas), porém não se mostra sempre eficiente para problemas esparsos (colunas com muitos zeros) (International Business Machines (2017)).

Algoritmo 4: Mateheurística envolvendo Busca Tabu

início

V um subconjunto da vizinhança $N(s)$ em que o movimento (m) de troca de duas posições aleatórias estão sendo realizados;

$s_0 \leftarrow$ conjunto inicial aleatório de feixes;

$s^* \leftarrow s_0$;

$Iter \leftarrow 0$;

$MelhorIter \leftarrow 0$;

$BTmax = 8$;

$T \leftarrow \emptyset$;

$Aspira = exato(s^*)$;

enquanto ($Iter - MelhorIter \leq BTmax$) **faça**

$Iter \leftarrow Iter + 1$;

 Seja $s' \leftarrow s^* \oplus m$ tal que $m \notin T$ ou ($exato(s') < Aspira$);

 Atualize T;

$s^* \leftarrow s'$;

se ($exato(s') < exato(s^*)$) **então**

$s^* \leftarrow s'$;

$MelhorIter \leftarrow Iter$;

fim

 Atualize $Aspira$;

fim

Retorne s^* ; /* O melhor conjunto de feixes */

$f(s^*) = exato(s^*)$;

Retorne $f(s^*)$; /* A função objetivo encontrada */

fim

Algoritmo 5: Mateheurística envolvendo Busca em Vizinhaça Variável

início
 $N(k)$ estruturas de vizinhaça definidas, para $k = 5$ em que:

$$N^{(1)} = y(4) y(3) y(2) y(1) y(5) y(6) y(7) y(8);$$

$$N^{(2)} = y(1) y(5) y(4) y(3) y(2) y(6) y(7) y(8);$$

$$N^{(3)} = y(1) y(2) y(6) y(5) y(4) y(3) y(7) y(8);$$

$$N^{(4)} = y(1) y(2) y(3) y(7) y(6) y(5) y(4) y(8);$$

$$N^{(5)} = y(1) y(2) y(3) y(4) y(8) y(7) y(6) y(5);$$

Seja Busca Local a permutação de 4 posições aleatórias no conjunto de feixe;

 $s_0 \leftarrow$ conjunto inicial aleatório de feixes;

 $s^* \leftarrow s_0$;
para ($i = 1 : 20$) **faça**
 $k \leftarrow 1$;
enquanto $k \leq 5$ **faça**
 Gere um vizinho qualquer $s' \in N^{(k)}(s^*)$;

 $s'' \leftarrow$ Busca Local(s');
se $exato(s'') < exato(s^*)$ **então**
 $s^* \leftarrow s''$;

 $k \leftarrow 1$;
senão
 $k \leftarrow k + 1$;
fim**fim****fim****fim**
 Retorne s^* ; /* O melhor conjunto de feixes */
 $f(s^*) = exato(s^*)$;

 Retorne $f(s^*)$; /* A função objetivo encontrada */
fim

No capítulo a seguir encontra-se a resolução do problema abordado neste trabalho utilizando os métodos citados neste capítulo. O modelo de planejamento do tratamento por radiação foi aplicado em imagens de casos tumorais reais.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para o problema de escolha de feixe, as metaheurísticas descritas na Seção 5 foram implementadas, e os resultados computacionais foram obtidos em um computador *intel i5 1,8 GHz* com *8,00 GB* de *RAM* no laboratório de informática LCI do Departamento de Bioestatística da UNESP de Botucatu. Os resultados estão divididos em duas partes, em que a primeira (6.1) se refere a escolha de feixes entre 8 feixes propostos, já a segunda (6.2) quanto a escolha entre 72 feixes propostos e a comparação dos resultados em relação ao melhor método de resolução para cada caso aplicado.

Para cada uma das combinações de métodos de resolução descritas, foram analisados o tempo computacional total e médio dos métodos exatos (s), número de iterações dos métodos exatos, quantidade de acessos dos métodos exatos e das metaheurísticas, valor da função objetivo (quanto de desvio da dose prescrita - $Gy/Pixel$), e escolha do conjunto de feixes. Aplicados a 4 diferentes cortes de imagens de tomografia computadorizada de casos reais distintos de tumor de próstata fornecidas pela clínica de radioterapia Arakawa do Hospital da Unimed de Bauru e aprovadas pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu equivalente ao processo 79779917.3.0000.5411. A metaheurística com menor valor em cada caso encontra-se em destaque nas tabelas respectivas, seja por tempo computacional ou por menor valor na função objetivo. Os cortes das imagens foram escolhidos de acordo com a conformidade dos tecidos presentes nas imagens, para avaliar a eficiência dos resultados obtidos pelos métodos aplicados em diferentes casos. É importante ressaltar que os resultados obtidos para cada caso ilustram apenas uma repetição da metaheurística para análise do método isolado. Após a análise de cada

método, encontra-se a análise da eficiência dos métodos, em que para um caso foram realizadas 10 repetições consecutivas das metaheurísticas.

Os parâmetros utilizados na implementação das metaheurísticas estão definidos nos Algoritmos 4 e 5, já as variáveis quanto aos valores de dose nos tecidos (Holder (2003); Obal (2011)) estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores das variáveis utilizadas no modelo.

TG	CUB bexiga	CUB fêmur	CUB reto	GUB
70 Gy	65 Gy	50 Gy	50 Gy	77 Gy

Para análise do modelo proposto e dos métodos de resolução, uma avaliação é feita tanto em relação à porcentagem do volume de cada tecido presente na imagem quanto em relação à dose absorvida por eles. À essa análise é dada o nome de *Histograma de Dose Volume (DVH)*, porém neste trabalho é analisado apenas um corte da imagem, sendo assim analisada a dose na *área* dos tecidos presentes na imagem, portanto aqui chamado de *DAH*. Cada tecido possui um limite percentual da quantidade do mesmo que pode receber determinada quantidade de dose. Por exemplo, apenas 5% da cabeça de fêmur pode receber acima de 50 Gy ($V_{50} < 5\%$). De acordo com Obal (2016), os valores permitidos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Limites percentuais de dose absorvida nos diferentes tecidos. Fonte: Obal (2016).

	Fêmur	Reto	Bexiga
		V75 < 15%	V80 < 15%
		V70 < 20%	V75 < 25%
Limite de	V50 < 5%	V65 < 25%	V70 < 35%
dose por		V60 < 35%	V65 < 50%
percentual		V50 < 50%	

6.1 Resultados utilizando angulações de 45°

A fim de obter os primeiros resultados, 8 angulações de feixes foram propostas, como observado na Tabela 3 e a definição da ordem dos feixes propostos pode ser observado na Figura 7, em que apenas 4 deles foram escolhidos e cada feixe possui 60 subfeixes, aqui cada subfeixe equivale a uma linha da matriz da imagem. A tolerância permitida de desvio de dose para esta etapa foi de $tol = 10\%$.

Tabela 3. Angulações de feixes propostos.

Feixes	1	2	3	4	5	6	7	8
Ângulos	0°	45°	90°	135°	180°	225°	270°	315°

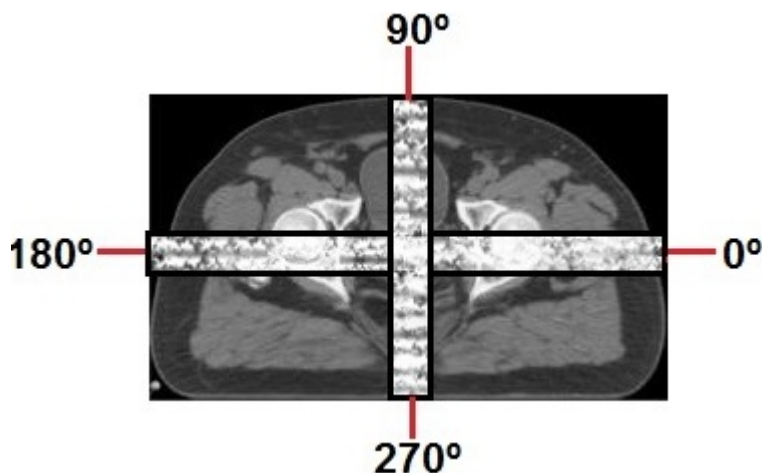


Figura 7 - Ordenação dos ângulos propostos.

6.1.1 Caso 1

O Caso 1 se refere ao corte da Figura 8, em que a matriz de deposição de dose A tem dimensão 41015×480^1 e os resultados computacionais obtidos estão descritos na Tabela 4.

¹ $pixel \times subfeixes$ como descrita na Seção 4.

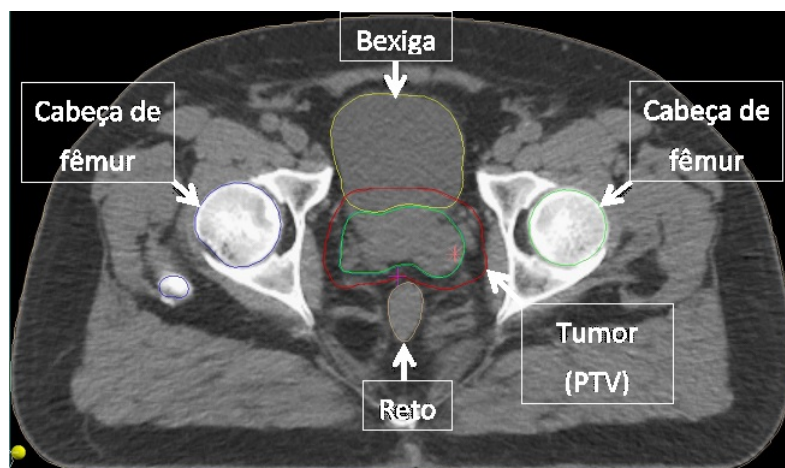


Figura 8 - Imagem de tomografia utilizada no Caso 1.

Tabela 4. Resultados metaheurísticas - Caso 1.

Metaheurísticas	BT			VNS		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Métodos Exatos (ME)						
Função objetivo ($Gy/Pixel$)	0,0987	0,0987	0,0987	0,0987	0,0987	0,0987
Buscas metaheurísticas	15	10	15	20	20	20
Número de acessos ME	106	71	106	109	116	113
Número (médio) iteração ME	1203,42	9482,71	32,37	1194,09	6695,31	28,28
Tempo (médio) ME (s)	44,82	63,02	44,37	31,97	43,09	34,29
Tempo total (s)	614,10	559,86	551,95	537,48	739,63	575,40

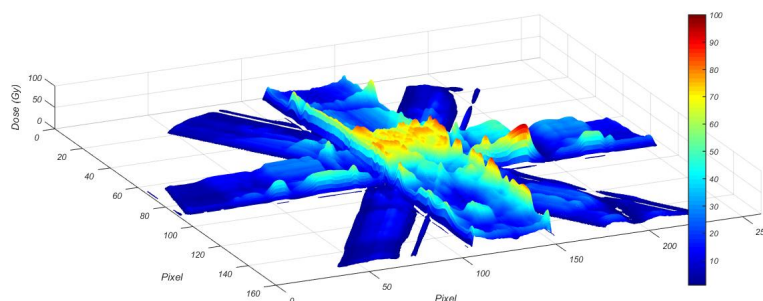
Tabela 5. Desvios de dose nos tecidos ($Gy/Pixel$) - Caso

1.

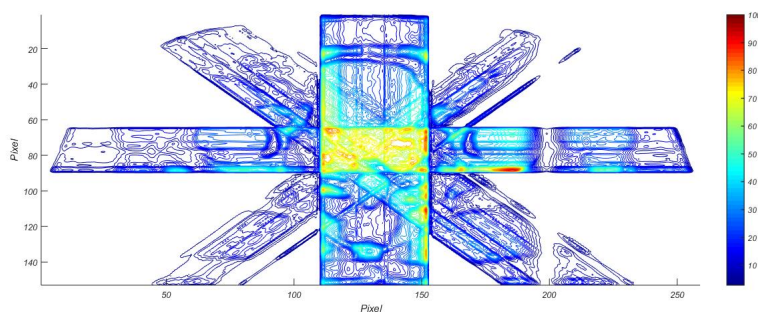
Tumoral	OAR			Saudável
	Bexiga	Reto	Fêmur	
0,0561	0,0380	0	0	0,0046

Analisando os resultados da Tabela 4, todos os métodos se mostraram eficientes pois encontraram o melhor conjunto de feixes que minimiza a função objetivo, a qual é a soma dos desvios mostrados na Tabela 5. VNS-DS resultou o menor tempo computacional para encontrar dado conjunto de feixes. Apesar de não apresentar o menor número de iterações, pode-se observar que o MPI resolve o problema em poucas iterações, mas o cálculo destas iterações é mais complexo, obtendo um tempo computacional superior ao DS.

Além dos resultados na Tabela 4, é possível analisar os gráficos de quantidade e contorno de dose absorvida obtidos através do melhor conjunto de feixes, no qual os ângulos escolhidos foram: 0° 45° 90° 135° . Estes gráficos podem ser analisados na Figura 9. Ainda, com os dados de dose absorvida de cada *pixel* é possível quantificá-los quanto a porcentagem de dose recebida pelos tecidos (Figura 10).



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 9 - Gráficos de dose - Caso 1.

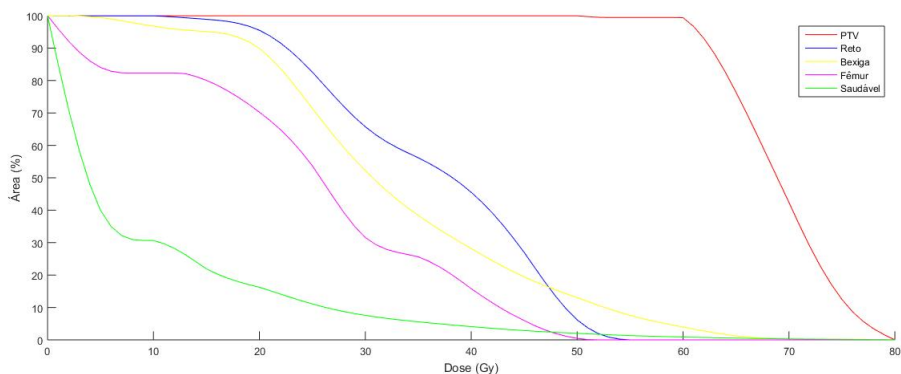


Figura 10 - DAH do Caso 1.

6.1.2 Caso 2

O Caso 2 aborda o corte de imagem da Figura 11 com matriz A de dimensão 44966×480^2 , em que os resultados obtidos em relação as mateheurísticas estão na Tabela 6, e os desvios que compõem a função objetivo na Tabela 7.

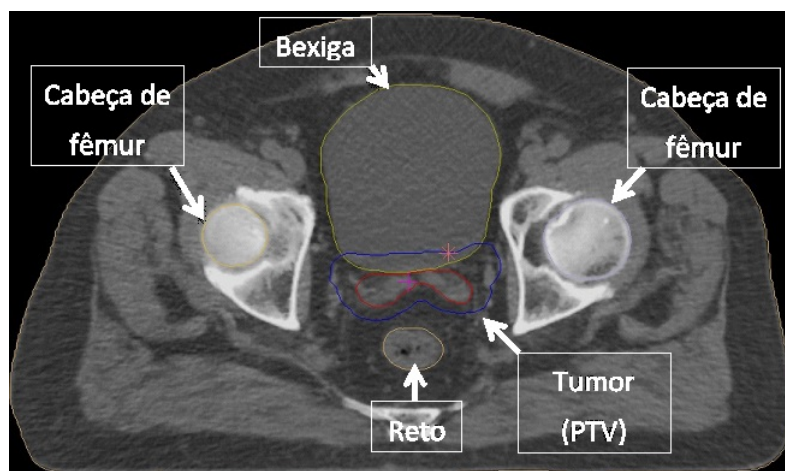


Figura 11 - Imagem de tomografia utilizada no Caso 2.

²*pixel* \times *subfeixes* como descrita na Seção 4.

Tabela 6. Resultados mateheurísticas - Caso 2.

Metaheurísticas	BT			VNS		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Métodos Exatos (ME)						
Função objetivo ($Gy/Pixel$)	0,2304	0,2304	0,2304	0,2304	0,2304	0,2304
Buscas metaheurísticas	9	10	21	20	20	20
Número de acessos ME	64	71	148	110	110	106
Número (médio) iteração ME	1527,58	6132	23,98	1718,10	5822,51	24,05
Tempo (médio) ME (s)	60,80	66,63	55,00	43,74	49,58	39,18
Tempo total (s)	489,59	611,57	981,35	781,70	903,25	665,82

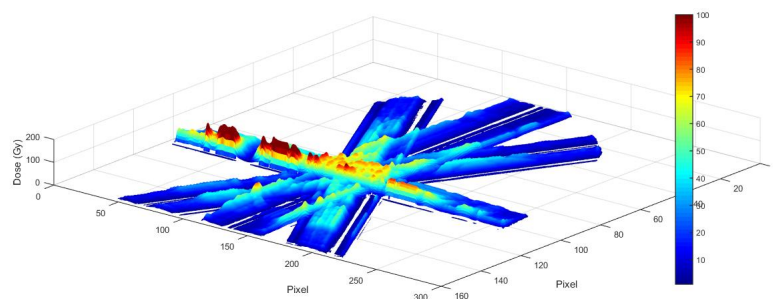
Tabela 7. Desvios de dose nos tecidos ($Gy/Pixel$) - Caso

Tumoral	OAR			Saudável
	Bexiga	Reto	Fêmur	
0,1104	0,0201	0	0	0,0999

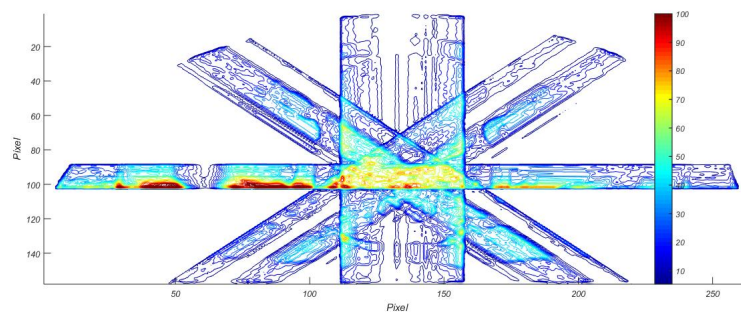
Por meio dos dados obtidos, apresentados na Tabela 6, é possível observar que ambas as metaheurísticas se mostraram eficientes, encontrando o mesmo conjunto de feixes com os ângulos: 180° 225° 270° 315° . A combinação BT-DS obteve menor tempo computacional entre as 6 mateheurísticas propostas. Pelo fato de as mateheurísticas envolverem métodos aleatórios e algumas vezes uma maior quantidade de iterações das metaheurísticas têm que ser realizadas para satisfazerem as condições dos métodos, resultando em um maior tempo computacional.

A dose depositada nos tecidos, de acordo com o melhor conjunto de feixes pode ser analisada na Figura 12, a qual mostra os picos de dose, assim como o mapa de contorno de acordo com a imagem de estudo. Além disso, a relação entre

a porcentagem de cada tecido e a dose absorvida pelo mesmo pode ser observada na Figura 13.



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 12 - Gráficos de dose - Caso 2.

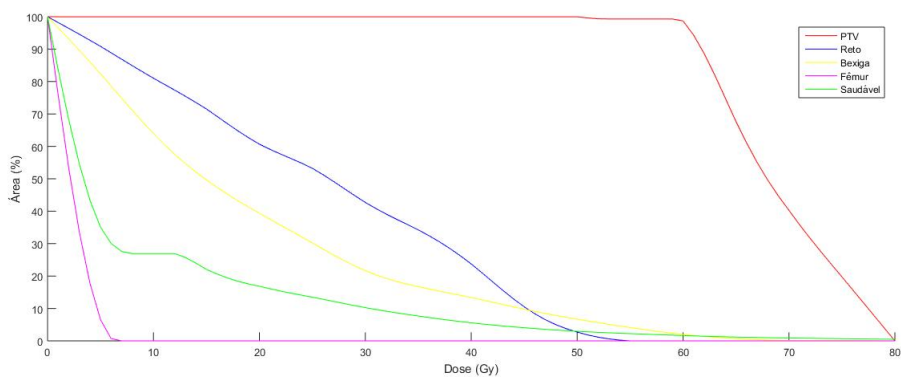


Figura 13 - DAH do Caso 2.

6.1.3 Caso 3

A Figura 14 aborda o Caso 3, com matriz de deposição de dose com dimensão de 42170×480^3 , e os resultados obtidos podem ser analisados na Tabela 8, e os desvios na Tabela 9.

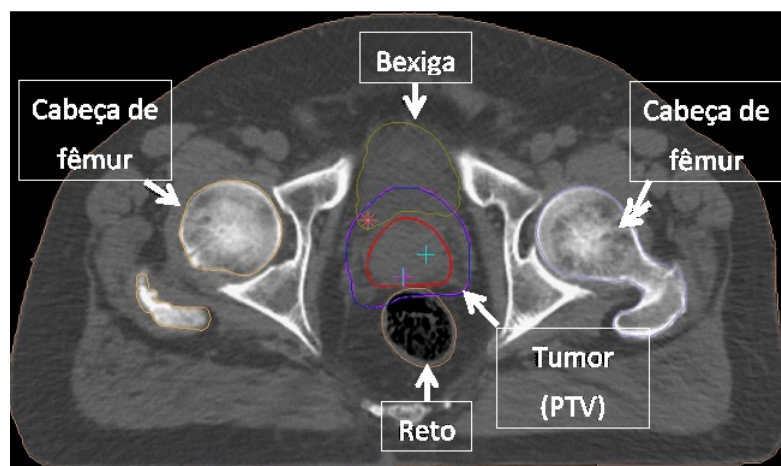


Figura 14 - Imagem de tomografia utilizada no Caso 3.

Tabela 8. Resultados metaheurísticas - Caso 3.

Metaheurísticas	BT			VNS		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Métodos Exatos (ME)						
Função objetivo ($Gy/Pixel$)	0,4442	0,4442	0,4442	0,4442	0,4442	0,4442
Buscas metaheurísticas	17	11	15	20	20	20
Número de acessos ME	120	78	106	110	104	108
Número (médio) iteração ME	1572,29	10096,37	24,86	1600,97	8628,51	23,85
Tempo (médio) ME (s)	53,83	66,12	50,82	41,94	48,59	40,45
Tempo total (s)	797,96	664,75	643,43	763,55	888,14	719,11

³ $pixel \times subfeixes$ como descrita na Seção 4.

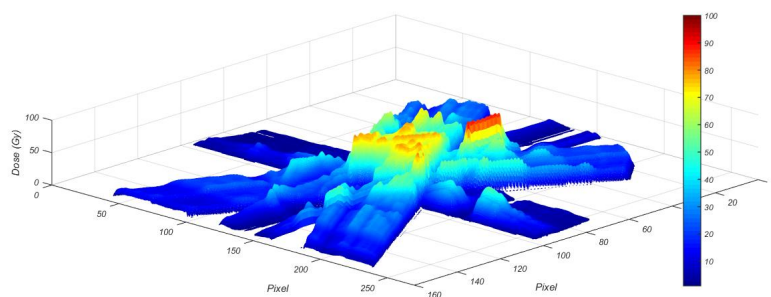
Tabela 9. Desvios de dose nos tecidos ($Gy/Pixel$) - Caso

3.

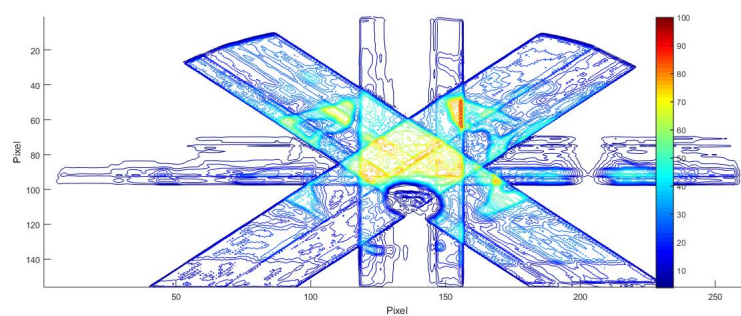
Tumoral	OAR			Saudável
	Bexiga	Reto	Fêmur	
0,3799	0,0036	0,0558	0	0,0040

De acordo com os resultados obtidos é possível analisar que, para esse caso, as combinações envolvendo o MPI obtiveram menor tempo computacional e menor quantidade de iterações, sendo entre eles o BT-MPI o método de resolução aplicado a essa imagem. Além disso, todos os métodos propostos encontraram mais fácil como solução o conjunto de feixes com os ângulos 0° 45° 135° 270° .

A Figura 15 mostra os picos de dose aplicados à imagem do caso, assim como o gráfico de contorno de dose e a Figura 16 mostra a porcentagem de cada tecido que recebe determinada quantidade de dose.



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 15 - Gráficos de dose - Caso 3.

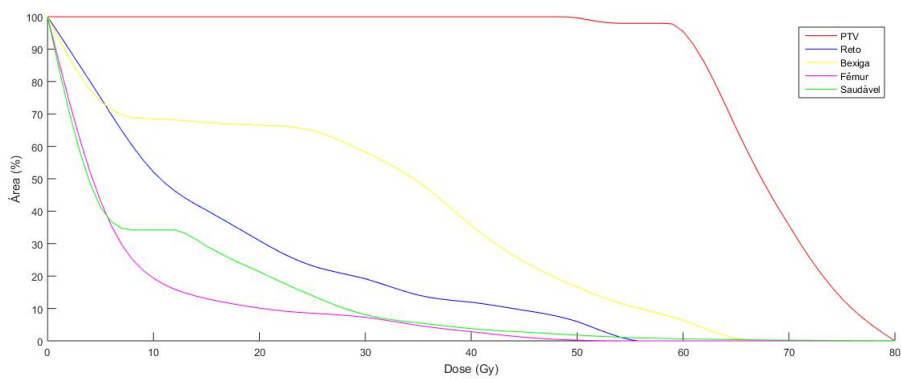


Figura 16 - DAH do Caso 3.

6.1.4 Caso 4

O Caso 4 se refere ao corte da Figura 17 com matriz A de dimensão 28678×480^4 , os resultados obtidos são observados na Tabela 10, e os desvios obtidos em cada tecido na Tabela 11.

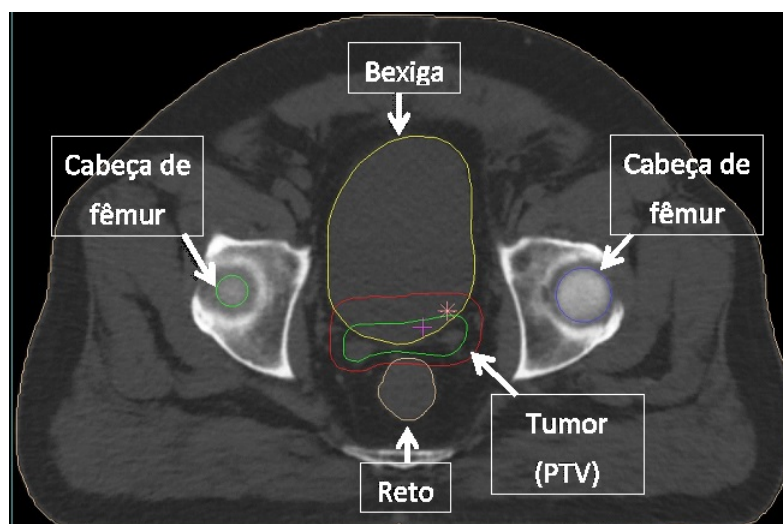


Figura 17 - Imagem de tomografia utilizada no Caso 4.

Tabela 10. Resultados metaheurísticas - Caso 4.

Metaheurísticas	BT			VNS		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Métodos Exatos (ME)						
Função objetivo ($Gy/Pixel$)	0,7126	0,7126	0,7126	0,7126	0,7126	0,7126
Buscas metaheurísticas	10	21	16	20	20	20
Número de acessos ME	71	148	113	103	104	106
Número (médio) iteração ME	1670,36	8950,53	23,03	1786,46	7059,16	23,11
Tempo (médio) ME (s)	30,33	37,48	28,23	21,66	25,65	21,02
Tempo total (s)	247,96	685,22	353,15	354,71	438,02	325,77

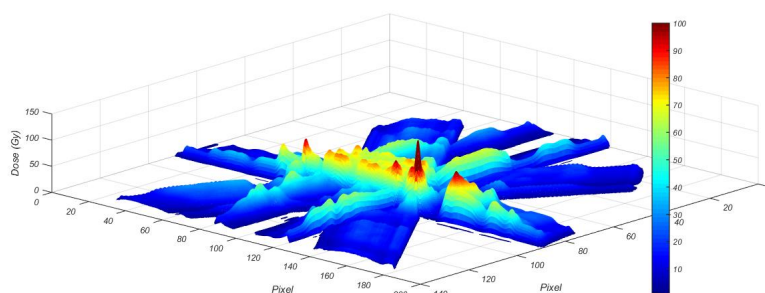
⁴ $pixel \times subfeixes$ como descrita na Seção 4.

Tabela 11. Desvios de dose nos tecidos ($Gy/Pixel$) -

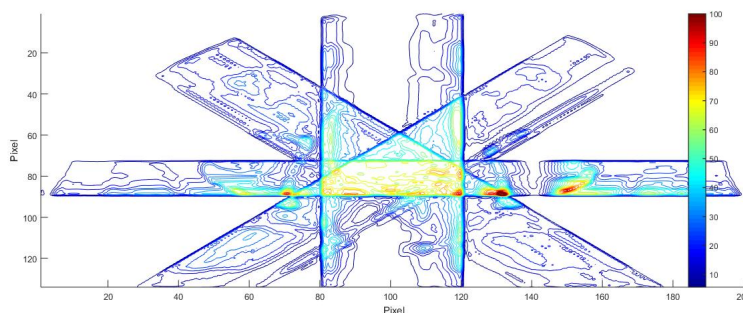
Caso 4.				
Tumoral	OAR			Saudável
	Bexiga	Reto	Fêmur	
0,2651	0,3565	0,0742	0	0,0167

Para este caso, novamente todas as combinações encontraram o melhor conjunto de feixes para o problema (0° 135° 225° 270°), em que o BT-DS mostrou menor tempo computacional. Os picos de dose absorvida e o contorno da mesma, podem ser observados na Figura 18, referente ao melhor conjunto de feixe selecionado.

Já através da Figura 19 o histograma de dose área é mostrado para este caso.



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 18 - Gráficos de dose - Caso 4.

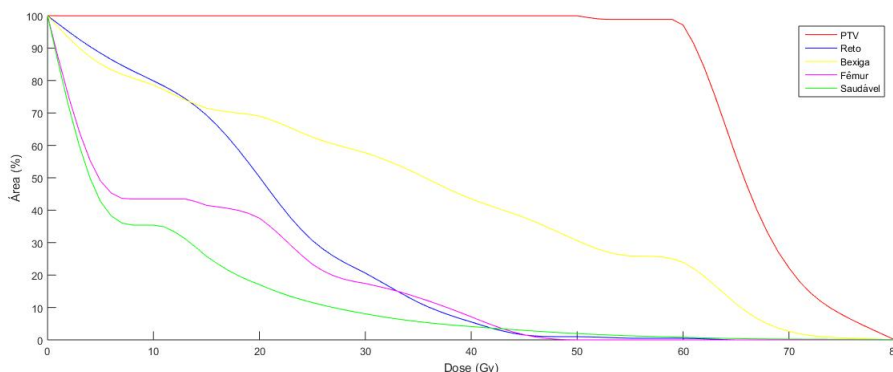


Figura 19 - DAH do Caso 4.

6.1.5 Análise dos resultados utilizando angulações de 45°

Por meio dos resultados obtidos, é possível observar que todos os métodos foram eficientes encontrando o melhor conjunto de feixes, porém não houve uma metaheurística predominante como opção mais rápida em todos os casos. Os menores tempos encontrados para cada imagem estão relacionados com a metaheurística BT em 3 casos isolados. Em relação aos métodos exatos, as melhores soluções variaram de acordo com os casos, em que o método DS obteve menor tempo computacional em 3 deles, essa variação acontece por alguns fatores, como tamanho do problema em questão (imagem do caso a qual muda o tamanho da matriz a ser utilizada), e pelo fato de os métodos exatos serem utilizados através de iterações das metaheurísticas que são métodos aleatórios. Assim, se a solução factível for encontrada no começo da aplicação do método, menor quantidade de iterações das metaheurísticas serão feitas, e assim menor número de métodos exatos calculados e menor tempo computacional. Além disso, o MPI exige uma menor quantidade de iterações, porém cada iteração possui alto custo computacional.

Em relação aos desvios encontrados em cada tecido, é importante lembrar que o desvio tumoral se refere a quantidade de dose faltante para atingir a dose prescrita no tumor; porém os desvios dos OAR e tecidos saudáveis se referem ao valor de dose extra, ou seja, acima da dose permitida para essas regiões. O ideal

é que esses valores sejam o mais próximo de zero possível, indicando que todas as prescrições são atendidas. Pelos resultados obtidos nas Tabelas 5, 7, 9 e 11 pode-se observar que esses desvios são muito pequenos se aproximando do valor desejado e mostrando mais uma vez que tanto o modelo quanto os métodos propostos são eficientes.

Quanto aos histogramas de dose área dos 4 casos em que o modelo foi aplicado (Figuras 10, 13, 16 e 19) podemos observar que os valores permitidos de acordo com a Tabela 2 são obedecidos em todos os casos. Portanto, apesar de não possuir uma restrição no modelo proposto para essa variável, ela é satisfeita, mostrando eficiência do modelo e dos métodos aplicados.

Entretanto, é possível fazer uma análise quanto ao perfil de desempenho de cada método. Este perfil de desempenho permite melhor visualização dos resultados obtidos nas Tabelas 4, 6, 8 e 10 quanto ao tempo computacional dos métodos exatos e tempo total para cada metaheurística em relação a todos métodos exatos.

A Figura 20 se refere ao perfil de desempenho do tempo computacional envolvendo ambas as metaheurísticas para cada método exato. Já Figura 21 mostra o desempenho das metaheurísticas BT e VNS envolvendo os métodos exatos.

Para análise dos gráficos, é importante definir que $\rho(\tau)$ é a proporção de p problemas resolvidos pelo algoritmo s de acordo com o parâmetro τ , como descrito na Equação (26) em que $t_{p,s}$ é a característica a ser analisada como o tempo e quantidade de iterações (Araujo (2016); Dolan & Moré (2002); Vieira (2013)).

$$r_{p,a} = \frac{t_{p,s}}{\min\{t_{p,s}:s \in S\}} \quad (26)$$

$$\rho_s(\tau) = \frac{1}{n_p} \text{size}\{p \in P : r_{p,a} \geq \tau\}$$

O parâmetro τ fornece a informação do algoritmo com melhor desempenho para o conjunto de problemas. Quando $\tau = 1$, fornece a porcentagem de problemas que determinado algoritmo possui em relação aos outros. Já para $\tau = \infty$, é possível analisar a proporção de problemas que o algoritmo consegue resolver para determinado valor de τ (Araujo (2016)). É importante lembrar que o método que obter melhor desempenho será aquele que obteve menor valor entre as características

analisadas.

Analisando as combinações em cada caso de análise de desempenho, o que atinge $\rho(1)$ primeiro mostra uma maior proporção de problemas que ele consegue resolver com uma menor variação do parâmetro τ , assim ele se mostra mais robusto. Considerando as combinações que foram analisadas, é possível ver que o MPI se mostra mais robusto em aproximadamente 62% de todos os resultados, quanto ao tempo computacional dos métodos exatos (Figura 20), pois com menor variação de τ maior quantidade de problemas foram resolvidos. Porém, o MPI e o DS se assemelham quanto ao comportamento do tempo computacional em 50% dos casos.

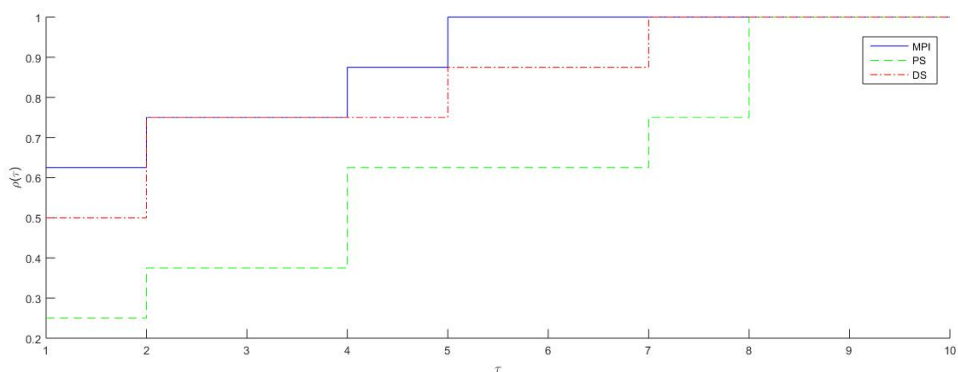


Figura 20 - Perfil de desempenho para o tempo computacional dos métodos exatos.

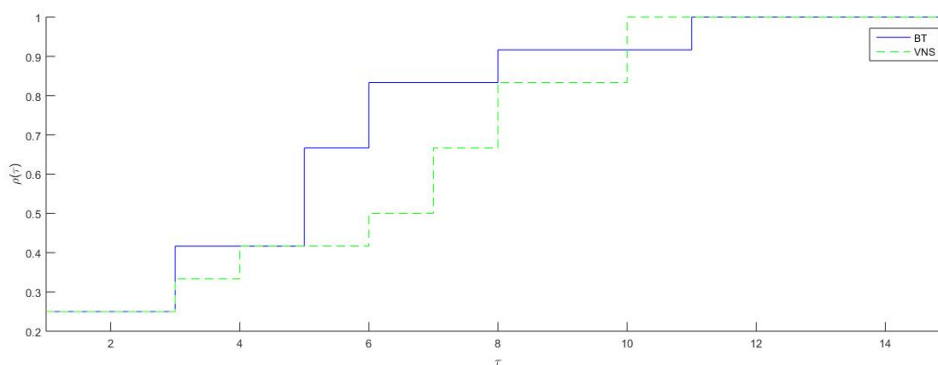


Figura 21 - Perfil de desempenho para o tempo computacional total das metaheurísticas.

Quanto as metaheurísticas, é possível analisar pela Figura 21, a qual descreve o tempo computacional total de cada metaheurística para todos os resultados obtidos, que ambas resolvem a mesma quantidade de problemas em uma mesma proporção inicial, porém a VNS obtém 100% dos resultados em um menor tempo total, quando comparando os 4 casos analisados. Em todas as combinações é possível observar que a quantidade de iterações do VNS é maior que a quantidade de iterações do BT, sendo elas definidas como 20 repetições fixas para o VNS e 8 sem melhoras para o BT.

Ainda, quanto as mateheurísticas, é possível analisar a eficiência de cada uma em relação à acurácia e precisão. Esta análise foi realizada considerando o Caso 2, em que cada mateheurística foi repetida por 10 vezes consecutivas. Para análise foi observado a média (μ), desvio padrão (σ) e coeficiente de variação (CV)⁵ dos resultados (valor da função objetivo e desvio de dose dos tecidos separadamente). Esses resultados estão expressos nas Tabelas 12, 13 e 14, além disso, a Tabela 15 mostra a quantidade de vezes que o método atingiu a menor função objetivo (resultado mostrado na Tabela 6).

⁵ $CV = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$.

Tabela 12: μ ($Gy/Pixel$) de 10 repetições consecutivas - Caso 2.

	BT			VNS		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumor	0,1207	0,1082	0,1217	0,1104	0,1104	0,1104
Bexiga	0,0204	0,0217	0,0209	0,0201	0,0201	0,0201
Reto	0	0	0	0	0	0
Fêmur	0	0	0	0	0	0
Saudável	0,1280	0,1013	0,1025	0,0999	0,0999	0,0999
F.O.	0,2321	0,2312	0,2451	0,2304	0,2304	0,2304

Tabela 13: σ ($Gy/Pixel$) de 10 repetições consecutivas - Caso 2.

	BT			VNS		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumor	0,0342	0,0038	0,0356	0	0	0
Bexiga	$7,72 \times 10^{-4}$	0,0041	0,0026	0	0	0
Reto	0	0	0	0	0	0
Fêmur	0	0	0	0	0	0
Saudável	0,0818	0,0023	0,0083	0	0	0
F.O.	0,0053	0,0018	0,0466	0	0	0

Tabela 14: CV (%) de 10 repetições consecutivas - Caso 2.

	BT			VNS		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumor	28,30	3,55	29,29	0	0	0
Bexiga	3,78	18,86	12,54	0	0	0
Reto	0	0	0	0	0	0
Fêmur	0	0	0	0	0	0
Saudável	63,93	2,27	8,14	0	0	0
F.O.	2,29	0,76	19,00	0	0	0

Tabela 15: Quantidade de vezes em que obteve-se F.O.=0.2304.

BT			VNS		
DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
8	7	9	10	10	10

Por meio das Tabelas 12-15 é possível observar que o VNS tem uma melhor acurácia e precisão quando comparado com o BT. Em todas as repetições o VNS obteve o menor valor possível da função objetivo, já para o BT isso não aconteceu em nenhuma das 3 mateheurísticas, mostrando que o VNS é melhor método para escolha de feixe, quando utilizadas as vizinhanças neste trabalho definidas. Quanto aos métodos exatos, o PS obteve menores valores para média, desvio padrão e coeficiente de variação, porém atingiu o menor valor possível de F.O. menos vezes. Já com o MPI apenas uma das tentativas não foi bem sucedida, com uma variação significativa do valor da F.O.. Assim, o VNS mostrou-se homogêneo para as 3 mateheurísticas, já o BT é homogêneo apenas para as mateheurísticas BT-DS e BT-PS que obtiveram um *CV* menor que 10%.

Além disso, é possível analisar nos gráficos obtidos quanto ao pico de quantidade e contorno de dose absorvida de todos os casos, regiões com alta dose chamadas de *pixel quentes* (regiões avermelhadas). Essas regiões retratam regiões ósseas que não são definidas como OAR, e possuem alta densidade, assim o número TC desses *pixel* são próximos de 1, e quando a dose é calculada essas regiões absorvem maior quantidade de dose. Para melhorar esses *pixel* quentes nos gráficos, além da suavização da imagem realizada nesse estudo, essas regiões teriam que ter uma atenção especial, ou a imagem deveria passar por outro tratamento de suavização mais avançado.

Outra análise pode ser feita quanto ao valor da função objetivo, para alguns casos a função objetivo obtida foi muito pequena e para outros, como o Caso 4 a função objetivo foi maior, essa diferença se dá devido a anatomia do tumor. Quando a região tumoral engloba parte de um OAR não é possível minimizar a dose nos mesmos e a maximizar no tumor. Assim, o desvio de dose no tumor fica alto, consequentemente a função objetivo aumenta, pois há uma falta de dose prescrita no mesmo a fim de prevenir os OAR.

6.2 Resultados utilizando angulações de 5°

Neste caso, as imagens consideradas em 6.1 foram analisadas considerando 72 feixes propostos e a metaheurística VNS, a qual está descrita no Algoritmo 6 com a nova definição de vizinhança. Apenas o VNS foi implementado devido a sua melhor eficácia quanto ao perfil de desempenho analisado e sua convergência nos resultados obtidos na seção anterior. As variáveis do modelo seguem os valores previamente utilizados (Tabela 1), com exceção da tolerância de dose a qual foi assumida como $tol = 15\%$. Assim, foram escolhidos 3, 4 e 5 feixes entre os 72 propostos (Tabela 16), e para o caso com menor valor da função objetivo, foi aplicada a escolha de 9 feixes, a fim de comparar o comportamento dos resultados.

Algoritmo 6: Mateheurística envolvendo Busca em Vizinhaça Variável

início

$N(k)$ estruturas de vizinhaça definidas, para $k = 1, \dots, 4$ e $y(i)$ feixes com $i = 1, \dots, 72$ em que:

$N^{(1)} = y(72) y(71) y(70) y(69) y(68) y(67) y(66) \dots y(7) y(6) y(5) y(4) y(3) y(2) y(1);$

$N^{(2)} = y(37) y(36) y(35) y(34) \dots y(3) y(2) y(1) y(72) y(71) y(69) \dots y(39) y(40) y(39) y(38);$

$N^{(3)} = y(1) \dots y(10) y(20) \dots y(11) y(21) \dots y(30) y(50) \dots y(31) y(51) \dots y(60) y(72) \dots$

$y(69);$

$N^{(4)} =$ troca aleatória da quantidade de feixe determinados não escolhidos ($y(i) = 0$) para escolhidos ($y(i) = 1$).

Seja **Busca Local** a permutação aleatória da posição da quantidade de feixes utilizados (3, 4, 5 ou 9) no conjunto de feixe, não necessariamente de feixes escolhidos;

$s_0 \leftarrow$ conjunto inicial aleatório de feixes;

$s^* \leftarrow s_0;$

$Iter \leftarrow 0;$

/* Contador do número de iterações */

$MelhorIter \leftarrow 0;$

/* Última iteração com melhor solução s^* */

enquanto ($Iter - MelhorIter \leq 20$) **faça**

$Iter \leftarrow Iter + 1;$

$k \leftarrow 1;$

enquanto $k \leq 4$ **faça**

 Gere um vizinho qualquer $s' \in N^{(k)}(s^*);$

$s'' \leftarrow$ Busca Local(s');

se $exato(s'') < exato(s^*)$ **então**

$s^* \leftarrow s'';$

$k \leftarrow 1;$

senão

$k \leftarrow k + 1;$

fim

fim

fim

fim

Retorne $s^*;$

/* 0 melhor conjunto de feixes */

$f(s^*) = exato(s^*);$

Retorne $f(s^*);$

/* A função objetivo encontrada */

fim

Tabela 16: Angulações dos feixes propostos.

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

Para propor a escolha de feixes entre os 72 feixes, foi necessário um redimensionamento das imagens para 246×420^6 pois esse é o tamanho da matriz C utilizada, descrita na Seção 4.2. Esse redimensionamento ocasionou uma mudança nas matrizes de absorção de dose e assim uma mudança nos valores dos resultados obtidos. Além disso, a quantidade e o modo de definição dos subfeixes de cada feixe mudaram. A quantidade de subfeixes foi definida como 10 por feixe, e foram definidos de acordo com uma certa quantidade de *pixel* da imagem, de maneira que a conformação dos feixes fosse condizente com os feixes definidos na prática. Assim, com essa reestruturação das imagens, todas possuem uma matriz de deposição de

⁶pixel \times pixel.

dose com dimensão 103320×720^7 .

Para cada um dos casos foram analisados o valor da função objetivo (F.O.) em relação a quantidade de desvio da dose prescrita ($Gy/Pixel$), a quantidade de iterações média dos métodos exatos (It. média) e o tempo computacional total em segundos (Tempo (s)) de cada solução obtida para os conjuntos de feixes dos 4 casos, esses resultados estão descritos nas Tabelas 17, 21, 25 e 29. Além disso, os desvios obtidos em cada tecido estão descritos nas Tabelas 18, 22, 26 e 30, seguidos do desvio de cada OAR nas Tabelas 19, 23, 27 e 31 e o conjunto de feixes de cada solução nas Tabelas 20, 24, 28 e 32, em que estão destacados os melhores resultados em relação ao menor valor da função objetivo.

6.2.1 Caso 1

Tabela 17. Resultados mateheurísticas - Caso 1.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
F.O. ($Gy/Pixel$)	3,9540	3,9540	4,2792	3,5684	3,6811	3,5684	3,0513	3,0513	3,0420
It. média	4324,48	5638,13	33,58	3896,74	6286,41	38,50	3645,88	6823,75	38,48
Tempo (s)	3113,5	2525,6	2618,1	3587,4	3217,8	3428,3	4187,7	4367,0	6282,2

⁷ $pixel \times subfeixes$ como descrita na Seção 4.

Tabela 18. Desvios obtidos nos tecidos (*Gy/Pixel*) - Caso 1.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumoral	3,2807	3,2807	3,5711	3,2084	3,7943	3,2084	2,5549	2,5549	2,5020
Crítico	0,6416	0,6416	0,6223	0,3186	0,4455	0,3186	0,4886	0,4886	0,5198
Saudável	0,0316	0,0316	0,0858	0,0415	0,0414	0,0415	0,0077	0,0077	0,0202

Tabela 19. Desvios obtidos nos OAR (*Gy/Pixel*) para o melhor

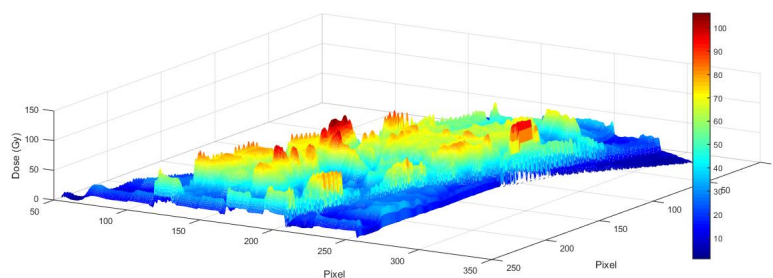
resultado da Tabela 18 - Caso 1.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur
	0,3917	0,2499	0	0,1848	0,1338	0	0,2496	0,2703	0

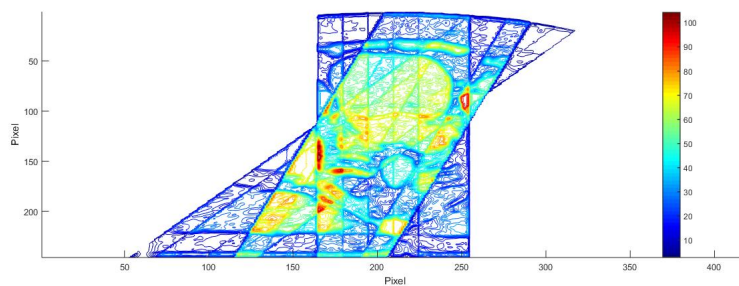
Tabela 20. Feixes escolhidos - Caso 1.

Nº Feixes	ME	Conjunto de Feixes
3 Feixes	DS	230°, 250°, 270°
	PS	230°, 250°, 270°
	MPI	60°, 80°, 185°
4 Feixes	DS	90°, 215°, 245°, 340°
	PS	65°, 90°, 215°, 260°
	MPI	90°, 215°, 245°, 340°
5 Feixes	DS	0°, 225°, 240°, 255°, 270°
	PS	0°, 225°, 240°, 255°, 270°
	MPI	80°, 180°, 230°, 270°, 330°

O Caso 1 obteve como melhores mateheurísticas VNS-PS, VNS-MPI e VNS-MPI respectivamente para os conjuntos de 3, 4 e 5 feixes escolhidos em destaque na Tabela 20. Os gráficos correspondentes aos melhores conjuntos de feixes podem ser observados nas Figuras 22, 23 e 24.

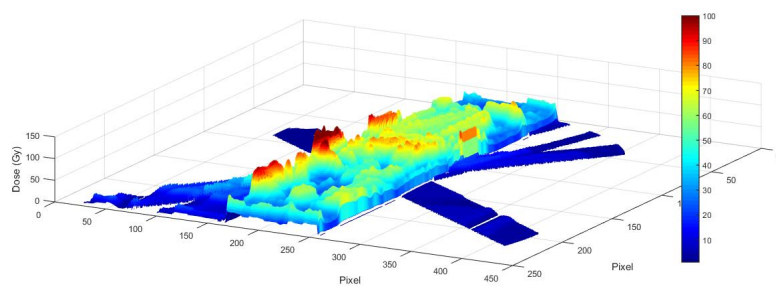


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

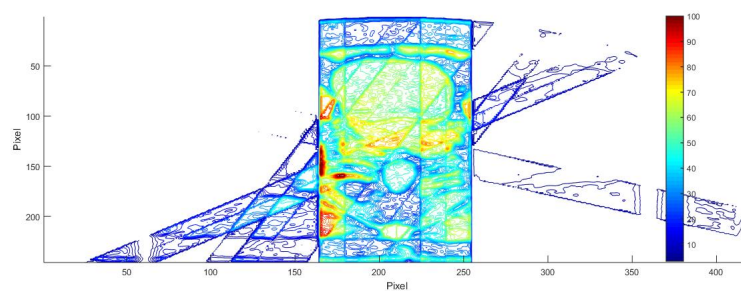


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 22 - Gráficos obtidos no Caso 1 para o conjunto de 3 feixes.

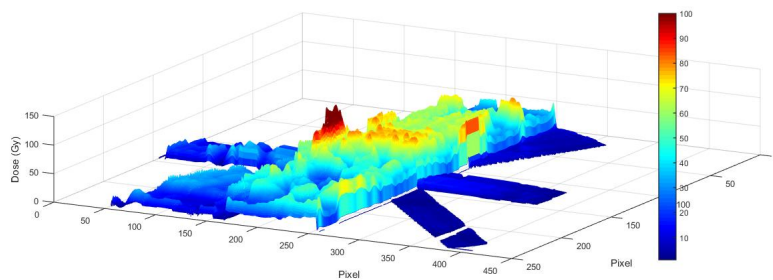


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

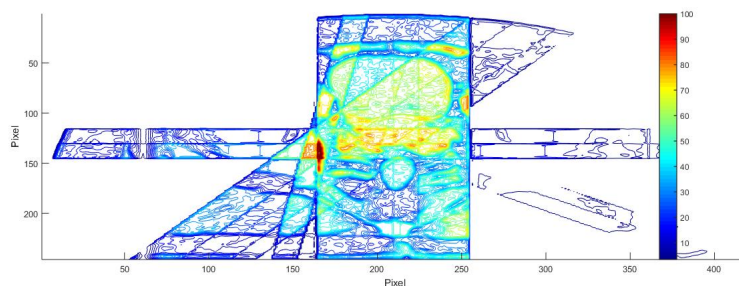


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 23 - Gráficos obtidos no Caso 1 para o conjunto de 4 feixes.



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 24 - Gráficos obtidos no Caso 1 para o conjunto de 5 feixes.

Além disso, através do Perfil de Desempenho é possível analisar qual método obteve melhor desempenho quanto a quantidade de iterações totais dos métodos exatos (Figura 25). É possível observar que a apesar de possuir iterações mais caras, a mateheurística VNS-MPI é melhor em relação a quantidade de iterações, pois exige uma menor quantidade de iterações a cada análise.

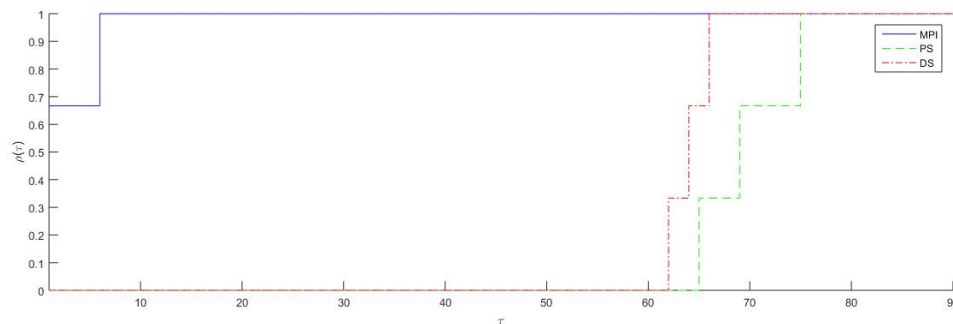


Figura 25 - Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.

6.2.2 Caso 2

Tabela 21. Resultados mateheurísticas - Caso 2.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
F.O. (<i>Gy/Pixel</i>)	5,1393	5,1093	5,2541	4,8519	4,8519	6,1285	6,0947	6,2651	4,5923
It. média	7632,63	10095,70	36,06	5915,78	10939,06	30,99	6764,51	15791,46	35,32
Tempo (s)	8254,3	6506,9	7533,1	4158,4	3609,0	5929,9	3677,5	3999,9	6943,5

Tabela 22. Desvios de dose nos tecidos (*Gy/Pixel*) - Caso 2.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumoral	4,8137	4,8040	4,8487	4,5860	4,860	5,7320	5,7547	5,9390	4,3283
Crítico	0,3130	0,2992	0,3790	0,2560	0,2560	0,2974	0,3167	0,3154	0,2538
Saudável	0,0131	0,0061	0,0264	0,0099	0,0099	0,0991	0,0233	0,0107	0,0102

Tabela 23. Desvios de dose nos OAR ($Gy/Pixel$) para o melhor

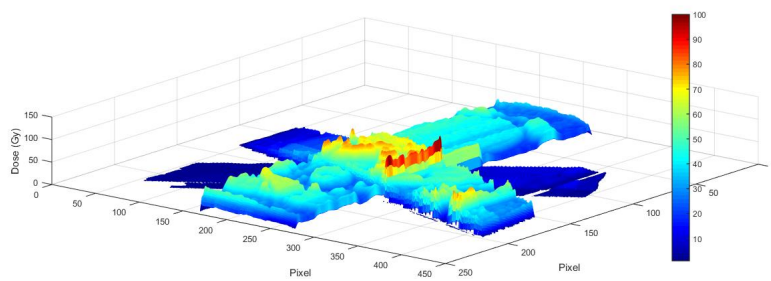
resultado da Tabela 22 - Caso 2.

3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur
0,2674	0,0230	0,0088	0,2269	0,0242	0,0049	0,2225	0,0260	0,0052

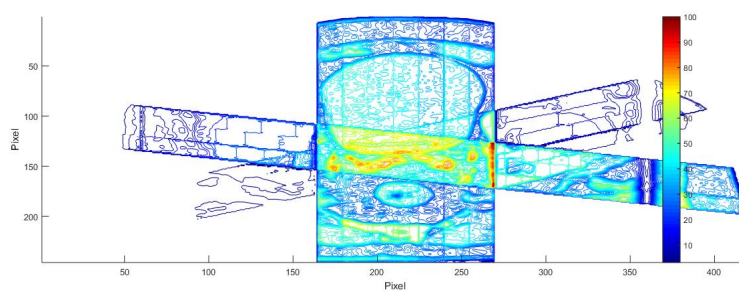
Tabela 24. Feixes escolhidos - Caso 2.

Nº Feixes	ME	Conjunto de Feixes
3 Feixes	DS	180°, 270°, 335°
	PS	20°, 90°, 350°
	MPI	5°, 90°, 215°
4 Feixes	DS	90°, 215°, 340°, 350°
	PS	90°, 215°, 340°, 350°
	MPI	15°, 45°, 205°, 350°
5 Feixes	DS	90°, 125°, 195°, 275°, 285°
	PS	15°, 40°, 75°, 165°, 350°
	MPI	30°, 90°, 120°, 175°, 345°

Já para o Caso 2 os melhores resultados foram encontrados nas matemáticas VNS-PS, VNS-PS e VNS-MPI respectivamente para os melhores conjuntos feixes 3, 4 e 5 escolhidos da Tabela 24. E seus gráficos podem ser observados nas Figuras 26, 27 e 28.

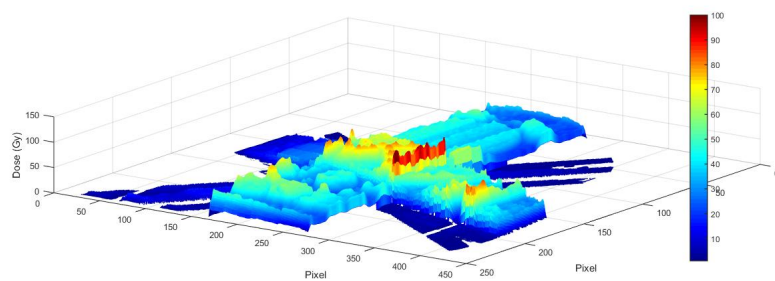


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

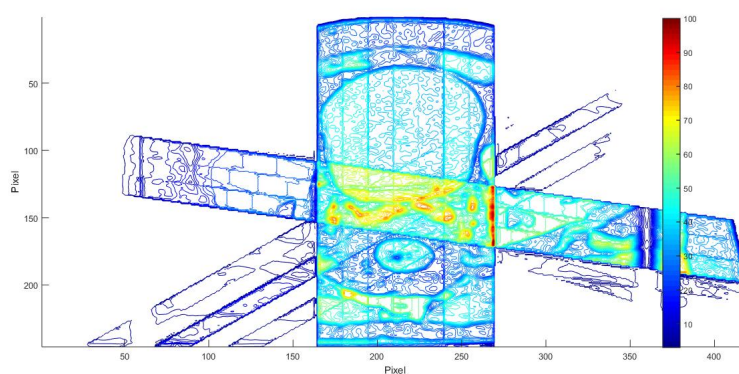


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 26 - Gráficos obtidos no Caso 2 para o conjunto de 3 feixes.

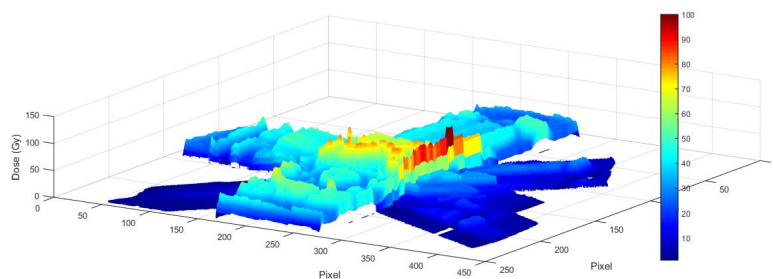


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

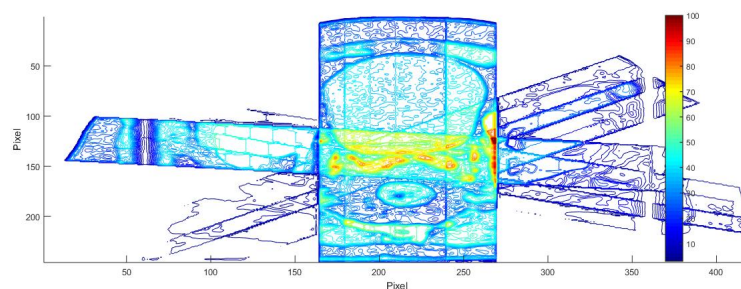


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 27 - Gráficos obtidos no Caso 2 para o conjunto de 4 feixes.



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 28 - Gráficos obtidos no Caso 2 para o conjunto de 5 feixes.

O perfil de desempenho mostra qual método obteve melhor desempenho quanto a quantidade de iterações totais dos métodos exatos (Figura 29). Em que é possível observar que novamente o VNS-MPI foi melhor quanto a quantidade de iterações dos métodos exatos.

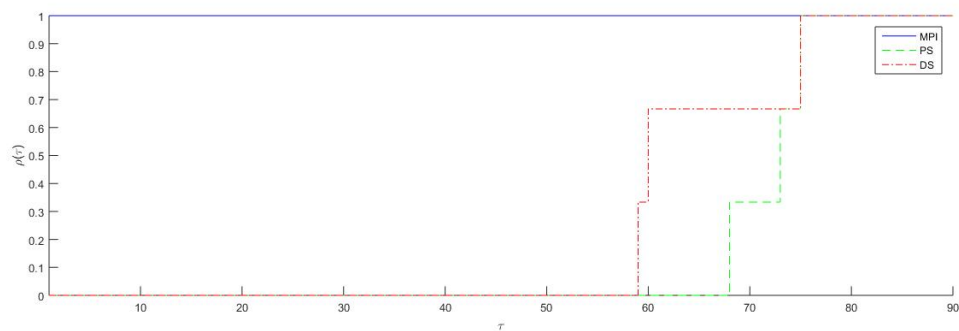


Figura 29 - Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.

6.2.3 Caso 3

Tabela 25. Resultados mateheurísticas - Caso 3.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
F.O. (<i>Gy/Pixel</i>)	2,2432	2,2432	2,4888	2,2132	2,2132	2,2132	1,9856	1,9856	2,2156
It. média	3221,00	5218,69	33,90	3966,14	5432,24	30,71	3680,71	7242,47	33,40
Tempo (s)	5220,8	5484,8	2734,0	4295,1	4347,3	4030,6	3981,8	3762,5	2567,0

Tabela 26. Desvios de dose nos tecidos (*Gy/Pixel*) - Caso 3.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumoral	1,5196	1,5196	1,6547	1,3386	1,3386	1,3386	1,1269	1,1269	1,2169
Crítico	0,6407	0,6407	0,7093	0,8164	0,8164	0,8164	0,7811	0,7811	0,7876
Saudável	0,0829	0,0829	0,1242	0,0582	0,0582	0,0582	0,0776	0,0776	0,2110

Tabela 27. Desvios de dose nos OAR (*Gy/Pixel*) para o melhor

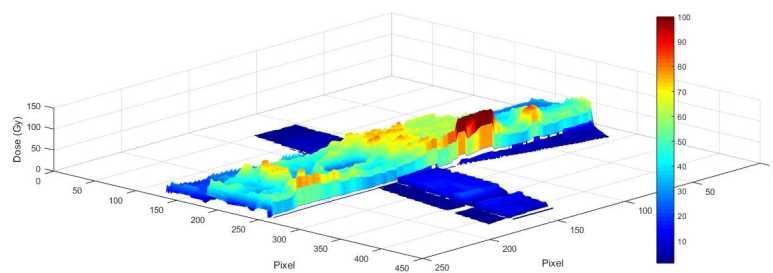
resultado da Tabela 26 - Caso 3.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur
	0,2185	0,4222	0	0,2360	0,5804	0	0,1883	0,5928	0

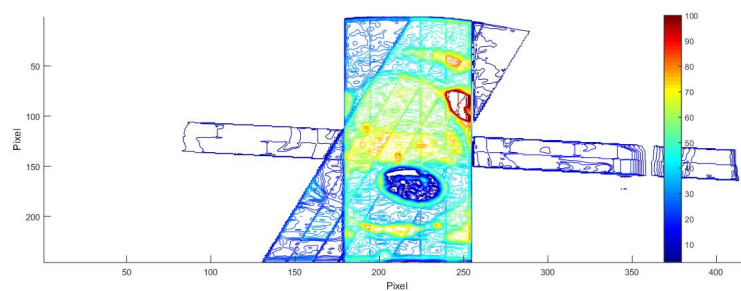
Tabela 28. Feixes escolhidos - Caso 3.

Nº Feixes	ME	Conjunto de Feixes
3 Feixes	DS	250°, 270°, 355°
	PS	250°, 270°, 355°
	MPI	0°, 60°, 280°
4 Feixes	DS	90°, 215°, 245°, 340°
	PS	90°, 215°, 245°, 340°
	MPI	90°, 215°, 245°, 340°
5 Feixes	DS	10°, 100°, 240°, 270°, 340°
	PS	10°, 100°, 240°, 270°, 340°
	MPI	40°, 65°, 115°, 280°, 310°

No Caso 3 as mateheurísticas com melhores função objetivo foram VNS-DS, VNS-MPI e VNS-PS correspondendo aos conjuntos feixes 3, 4 e 5 em destaque na Tabela 28. E seus respectivos gráficos estão nas Figuras 38, 31 e 32.

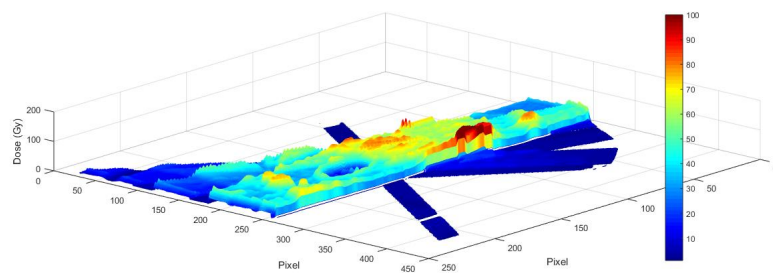


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

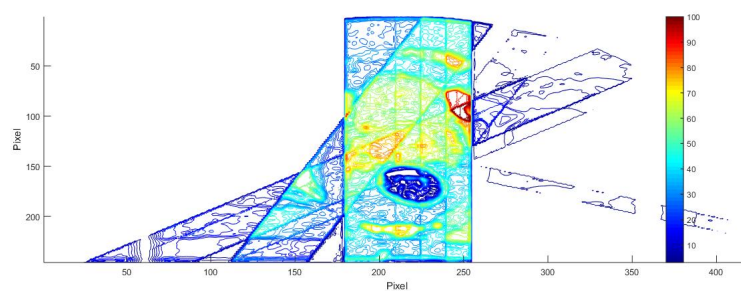


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 30 - Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 3 feixes.

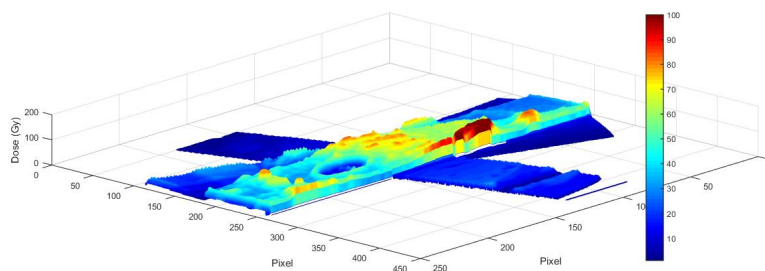


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

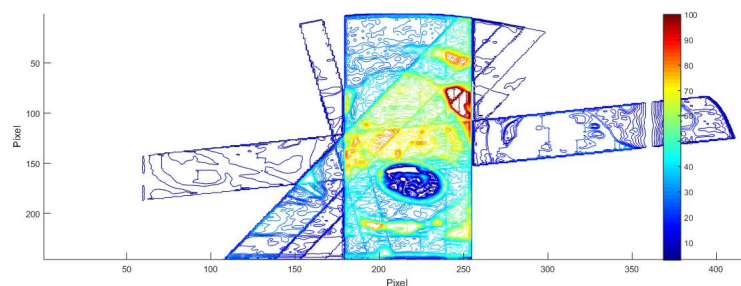


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 31 - Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 4 feixes.



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 32 - Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 5 feixes.

No perfil de desempenho a seguir é possível analisar que o VNS-MPI novamente obteve a menor quantidade de iterações totais (Figura 33).

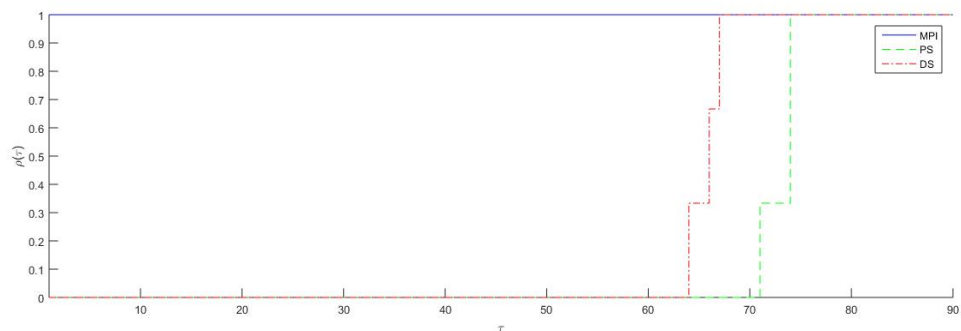


Figura 33 - Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.

6.2.4 Caso 4

Tabela 29. Resultados mateheurísticas - Caso 4.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
F.O. (<i>Gy/Pixel</i>)	6,8355	6,8355	7,6691	6,7706	7,3874	7,1700	7,0625	6,0992	6,2582
It. média	7089,20	9676,44	37,33	5810,80	10517,28	37,15	5157,43	12310,00	75,35
Tempo (s)	3492,5	3252,3	6264,3	3750,5	4193,0	8395,6	3736,9	6992,1	5425,4

Tabela 30. Desvios de dose nos tecidos (*Gy/Pixel*) - Caso 4.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI	DS	PS	MPI
Tumoral	5,1682	5,1682	6,4943	5,8382	6,2579	6,1087	5,8819	5,0561	5,2273
Crítico	1,6041	1,6041	1,1696	0,7963	1,1183	1,0542	1,1408	1,0078	0,7638
Saudável	0,0633	0,0633	0,0052	0,1360	0,0111	0,0071	0,0398	0,0354	0,2671

Tabela 31. Desvios de dose nos OAR (*Gy/Pixel*) para o melhor

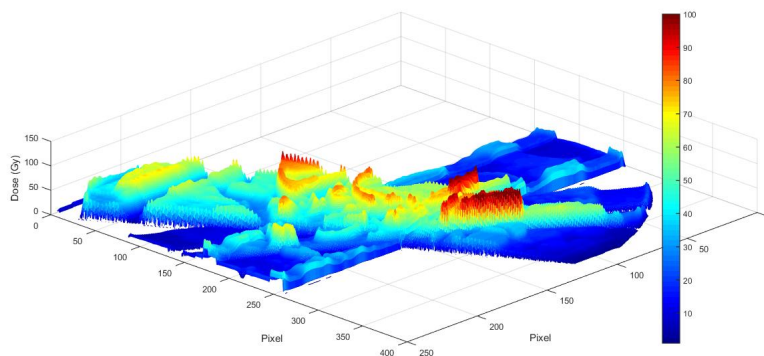
resultado da Tabela 30 - Caso 4.

	3 Feixes			4 Feixes			5 Feixes		
	Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur	Bexiga	Reto	Fêmur
	0,7761	0,8279	0	0,3182	0,4461	0,0320	0,4043	0,6033	0

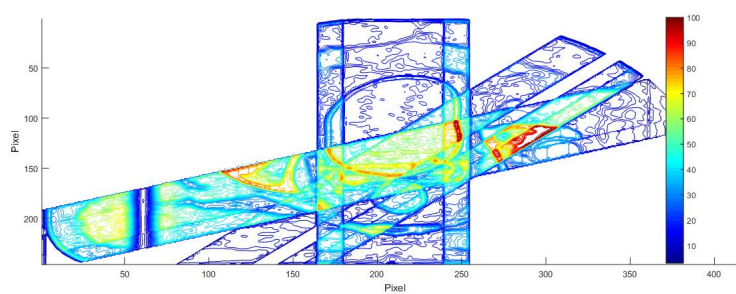
Tabela 32. Feixes escolhidos - Caso 4.

Nº Feixes	ME	Conjunto de Feixes
3 Feixes	DS	45°, 200°, 270°
	PS	45°, 200°, 270°
	MPI	240°, 270°, 320°
4 Feixes	DS	60°, 195°, 255°, 320°
	PS	40°, 70°, 90°, 325°
	MPI	5°, 60°, 155°, 260°
5 Feixes	DS	5°, 60°, 75°, 315°, 320°
	PS	0°, 60°, 115°, 140°, 160°
	MPI	10°, 225°, 235°, 320°, 340°

Para o último caso analisado, os melhores resultados foram obtidos através das metaheurísticas VNS-PS, VNS-DS e VNS-PS correspondendo aos melhores conjuntos de feixes 3, 4 e 5 da Tabela 32. E seus respectivos gráficos estão nas Figuras 34, 35 e 36.

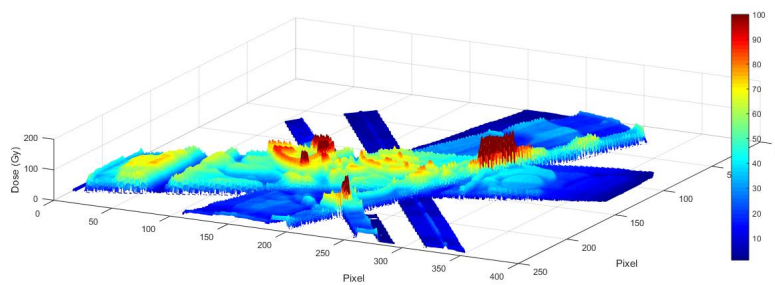


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

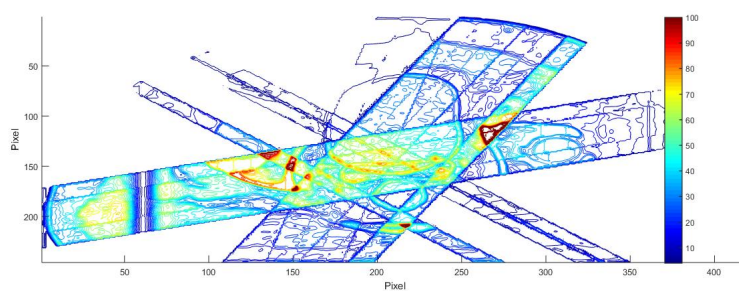


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 34 - Gráficos obtidos no Caso 4 para o conjunto de 3 feixes.

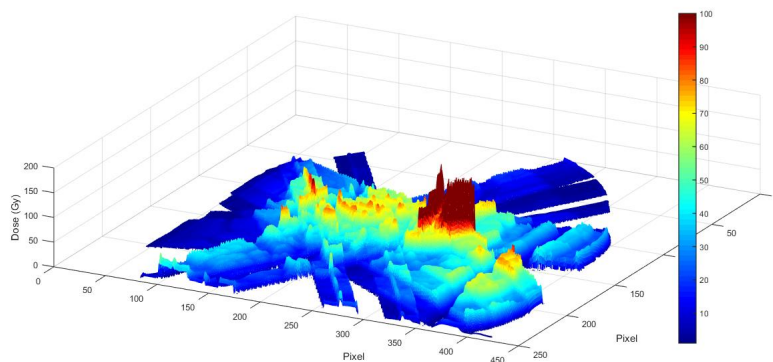


(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.

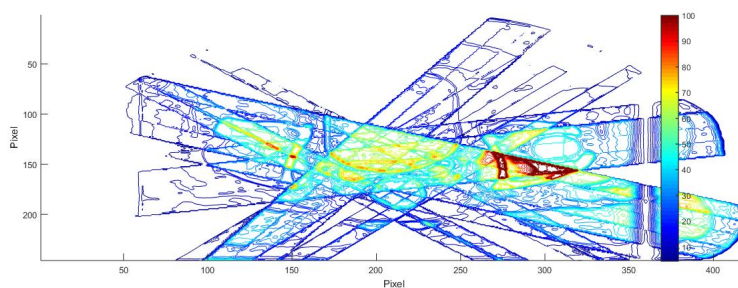


(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 35 - Gráficos obtidos no Caso 4 para o conjunto de 4 feixes.



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 36 - Gráficos obtidos no Caso 4 para o conjunto de 5 feixes.

E assim como nos casos anteriores, pode-se analisar o perfil de desempenho abaixo verificando que novamente o VNS-MPI possui menor quantidade de iterações totais através da Figura 37.

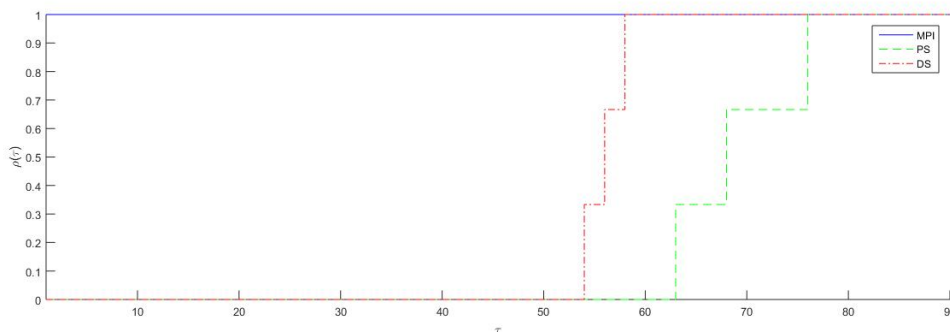


Figura 37 - Perfil de desempenho para a quantidade de iterações totais dos métodos exatos.

6.2.5 Escolha de maior quantidade de feixes

Como observado nos casos apresentados, uma maior quantidade de feixes utilizados fornece um menor valor na função objetivo, o que condiz com a prática. Isto ocorre devido a uma maior distribuição da dose nos tecidos presentes na região a ser tratada. Utilizar uma maior quantidade de feixes é mais benéfico para o paciente, porém demanda maior tempo de tratamento por sessão e por isso é incomum utilizar grandes quantidade de feixes a cada sessão, optando por mais sessões. Algumas clínicas de tratamento chegam a usar 9 feixes para cada sessão, o que acarreta em uma menor quantidade de sessões totais, porém previne os OAR e tecidos saudáveis de receber altas doses. Por esse motivo, foi proposto a escolha de 9 feixes para o caso 3, o qual obteve uma menor porcentagem de desvio de dose quanto a dose prescrita (menor valor da função objetivo).

Os resultados mostram uma maior redução nesse valor como pode-se observar na Tabela 33 seguida dos valores dos desvios de cada tecido na Tabela 34 e dos feixes escolhidos em cada mateheurística Tabela 35, em que o a mateheurística VNS-DS obteve menor valor na função objetivo.

Tabela 33. Resultados mateheurísticas - Caso 3 - 9 feixes.

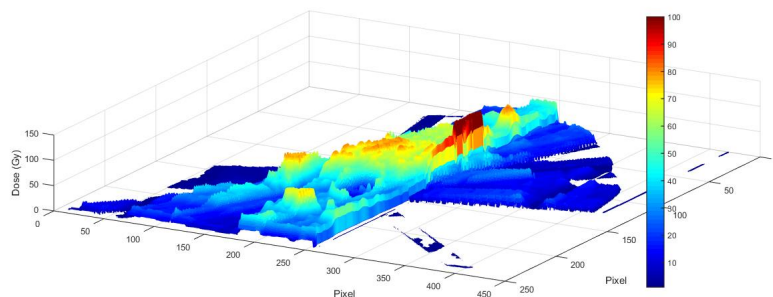
	DS	PS	MPI
F.O. (<i>Gy/Pixel</i>)	1,7460	1,7780	1,7780
It. média	3118,66	11156,36	35,21
Tempo (s)	4000,8	3677,9	3318,2

Tabela 34. Desvios de dose nos tecidos (*Gy/Pixel*) - Caso 3 - 9 feixes.

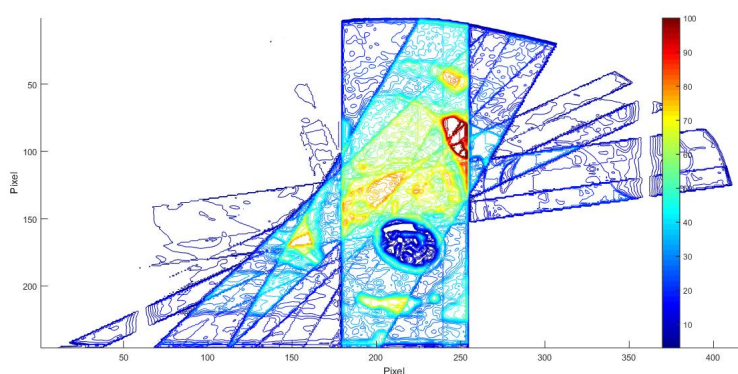
	Tumoral	OAR			Saudável
		Bexiga	Reto	Fêmur	
DS	1,0596	0,1612	0,4471	0	0,0780
PS	0,9799	0,1769	0,5545	0	0,0667
MPI	0,9807	0,1769	0,5537	0	0,0667

Tabela 35. Feixes escolhidos - Caso 3 - 9 feixes.

ME	Conjunto de Feixes
DS	10°, 30°, 65°, 110°, 210°, 230°, 270°, 285°, 335°
PS	5°, 25°, 105°, 125°, 200°, 230°, 240°, 270°, 320°
MPI	5°, 25°, 105°, 125°, 200°, 230°, 240°, 270°, 320°



(a) Gráfico de quantidade de dose absorvida.



(b) Gráfico de contorno de dose absorvida.

Figura 38 - Gráficos obtidos no Caso 3 para o conjunto de 9 feixes.

Comparando os resultados obtidos através da utilização de uma maior quantidade de feixes no Caso 3, utilizando 9 feixes a entrega de dose é mais uniforme nos tecidos da imagem, uma vez que os desvios das doses prescrita e permitida nos OAR e tecidos saudáveis são menores quando comparadas com a utilização de 3, 4 e 5 feixes.

6.2.6 Análise dos resultados utilizando angulações de 5°

Para uma análise em relação ao desempenho dos métodos optou-se por utilizar os resultados dos 4 casos juntos, analisando-os como um todo de acordo com cada característica. Assim, através da Figura 39 é possível verificar o desempenho

dos métodos exatos quanto ao tempo computacional que o DS obteve melhor resultado, pois foi o mais rápido em aproximadamente 82% dos casos, porém, o método que obteve solução de todos os casos com menor tempo foi o PS. Isto ocorre, pois em alguns casos o DS precisa restaurar a factibilidade do problema, necessitando de um maior tempo computacional, e o MPI possui iterações caras.

Na Figura 40 observa-se que o PS e o DS são mais acessados na mesma proporção (aproximadamente 92% dos casos), uma vez que essa análise depende da quantidade de vezes em que a metaheurística VNS foi executada, a qual pode ser analisada na Figura 41. As Figuras 40 e 41 não possuem o mesmo comportamento, pois a metaheurística é um método aleatório o qual faz a escolha de feixes. A cada vizinhança percorrida na metaheurística, uma nova combinação de feixes é gerada, assim maior quantidade de métodos exatos executados. Portanto, de acordo com a Figura 41, VNS foi utilizado em menor quantidade em 50% dos resultados pelo MPI.

Quanto a quantidade de iterações totais dos métodos exatos, é possível analisar que o MPI sobressai quanto aos demais métodos, uma vez que necessita de uma menor quantidade de iterações para cada acesso ao método, o que é também observado nos perfis de desempenho dos casos apresentados (Figuras 25, 29, 33 e 37).

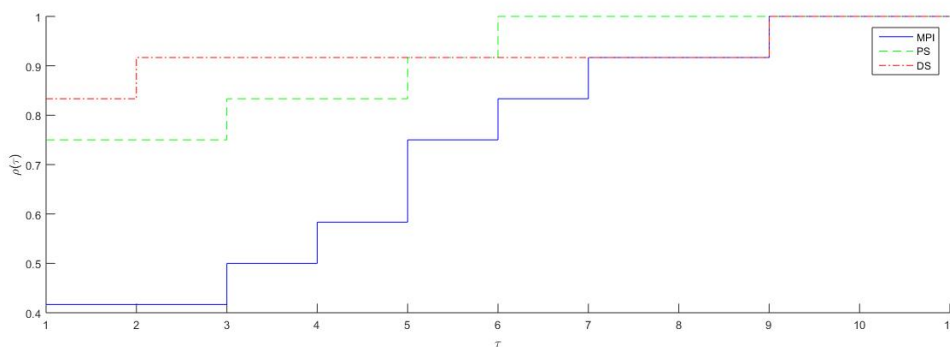


Figura 39 - Perfil de desempenho para o tempo total de todos os casos juntos.

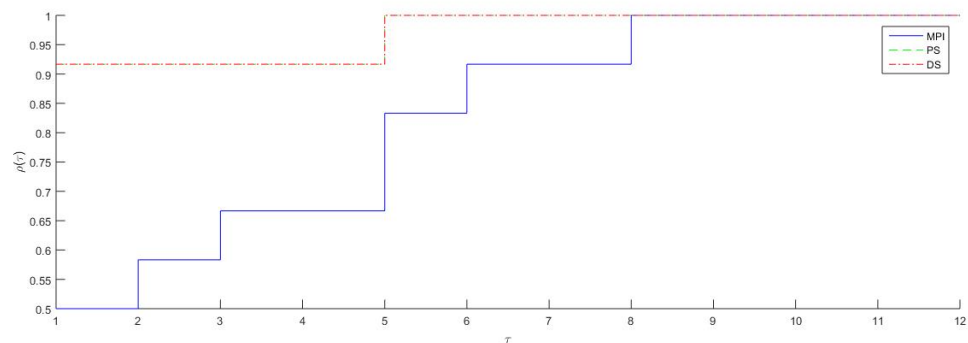


Figura 40 - Perfil de desempenho para a quantidade de vezes em que o ME é executado para todos os casos.

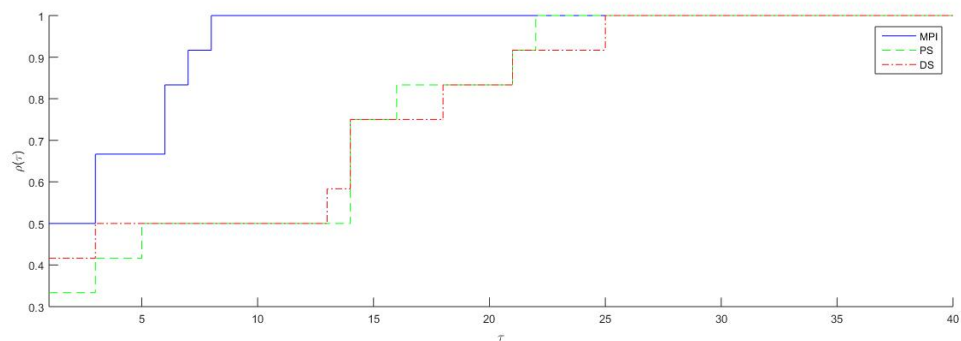


Figura 41 - Perfil de desempenho para quantidade de iterações do VNS para todos os casos.

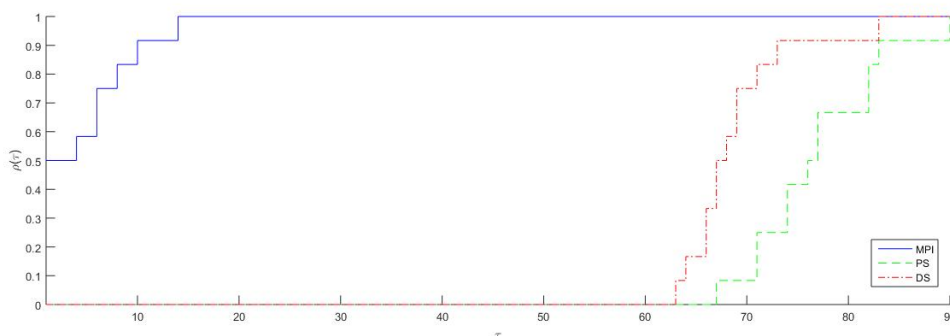


Figura 42 - Perfil de desempenho para quantidade de iterações totais dos ME para todos os casos.

Analisando também como um todo, entre os resultados de todos os conjuntos de quantidade de feixe, o método que obteve menor valor da função objetivo mais vezes foi o VNS-PS em 6 entre os 13 resultados obtidos quando 72 feixes foram propostos. Comprovando assim, que este foi o método com melhor eficácia quanto ao melhor valor da função objetivo do modelo em questão, com menor tempo quando comparado todos os resultados.

Assim como para a escolha de feixes entre os 8 propostos, foi analisada a eficiência das mateheurísticas para a escolha entre os possíveis 72 feixes. Assim, utilizou-se o Caso 3 para a escolha de 9 feixes. Foi feita a repetição de 10 vezes consecutivas de cada mateheurística do caso em questão. Obtendo novamente a média (μ), desvio padrão (σ) e coeficiente de variação (CV), estes resultados estão na Tabela 36.

Tabela 36: Estatística de 10 repetições consecutivas - Caso 3 - 9 feixes.

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

Através dos resultados, nota-se que utilizando os métodos VNS-DS e VNS-MPI obtiveram menores valores médios da função objetivo foram obtidos e, além disso, menor desvio padrão e menor coeficiente de variação, mostrando melhor acurácia e precisão. Analisando os resultado de cada repetição, observou-se que os conjuntos de feixes obtidos e, conseqüentemente, os valores da função objetivo não foram iguais entre as 10 analisadas, porém os resultados se mostraram homogêneos uma vez que os valores de *CV* encontram-se abaixo de 10%. Além disso, pode-se observar uma grande variabilidade de solução, garantindo que as soluções não estão em ótimos locais.

Em relação aos desvios de dose, ocorre uma baixa dispersão dos valores observados para as mateheurísticas VNS-DS e VNS-MPI no tumor e bexiga, e média dispersão para o reto e o tecido saudável. O mesmo não se verifica em VNS-PS, em que temos uma grande dispersão para o tecido saudável.

Os valores da F.O. obtidos em cada iteração podem ser observados nas Figuras 43, 44 e 45 para os métodos VNS-DS, VNS-PS e VNS-MPI respectivamente. Ainda, é possível observar que o menor valor obtido para todos os métodos foi 1,55

Gy/Pixel e o maior foi 2.02 *Gy/Pixel*.

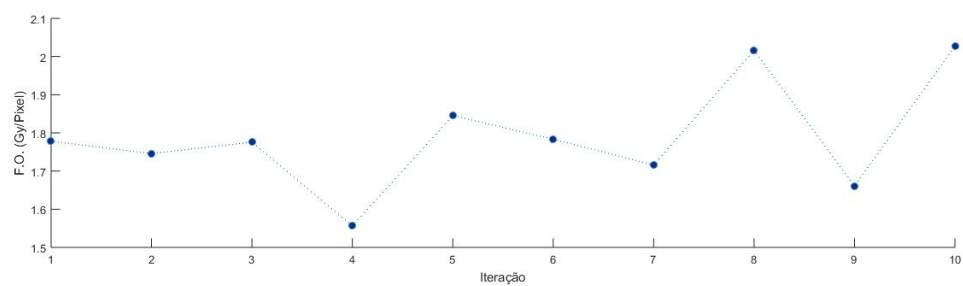


Figura 43 - Valores da F.O. de cada iteração VNS-DS.

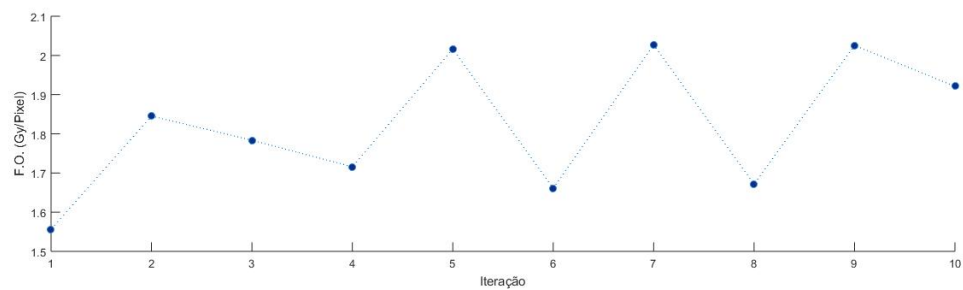


Figura 44 - Valores da F.O. de cada iteração VNS-PS.

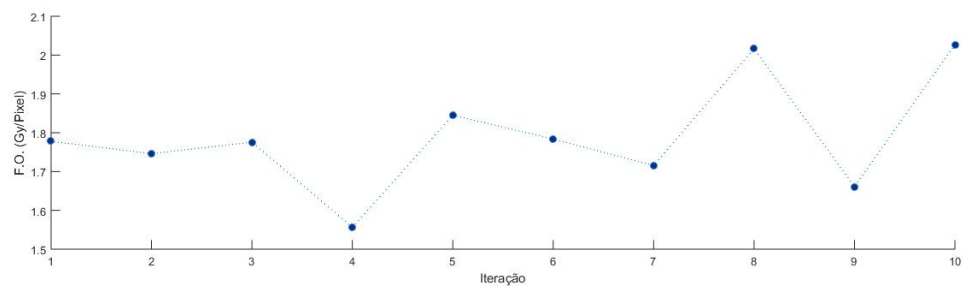


Figura 45 - Valores da F.O. de cada iteração VNS-MPI.

7 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi proposto um modelo de programação não linear inteiro misto para os problemas de escolha de feixe e de intensidade da dose. O modelo foi aplicado a 4 casos reais e distintos de tumor de próstata, uma vez que o planejamento do tratamento é realizado de modo individual para cada paciente. Foram propostas metaheurísticas para resolução, uma vez que o problema envolvido no modelo proposto é complexo e o uso apenas de métodos exatos não é conveniente. Assim, foram utilizadas 6 metaheurísticas, sendo 2 metaheurísticas para a escolha de feixes (BT e VNS), e 3 métodos exatos para a intensidade de dose (DS, PS e MPI). As 6 metaheurísticas se mostraram eficientes para a resolução do modelo proposto, encontrando um conjunto de feixes a fim de obter uma solução otimizada para o mesmo.

Os resultados foram divididos em 2 partes: escolha entre 8 feixes com diferença de 45° entre eles; e com espaçamento de 5° , ou seja, escolha entre 72 feixes. Para os resultados envolvendo a proposta de ângulos a cada 45° , o VNS encontrou o melhor conjunto de feixes que fornece a menor função objetivo em todas as repetições, com os 3 métodos exatos.

Quando comparadas as metaheurísticas para todos os casos, as combinações envolvendo VNS resolvem todos os problemas com menor tempo computacional total, como verificado no perfil de desempenho. Já quanto aos métodos exatos utilizados para cálculo da intensidade de dose, o MPI se mostrou mais eficiente quando comparado com o DS e PS para o tempo computacional total.

Em todos os casos um melhor conjunto de feixes, com menor valor possível na função objetivo foi encontrado. Analisando os resultados obtidos pelos perfis de desempenho, pode-se observar que o VNS-MPI é a melhor metaheurística neste caso

de escolha de feixes, uma vez que ambos possuem melhores resultados quanto ao tempo computacional.

Quanto a análise de eficiência dos métodos, em que houve a repetição dos métodos por 10 vezes consecutivas, conclui-se que o VNS é o mais robusto para a escolha de feixe, uma vez que encontrou a mesma solução em todas as repetições, sendo que as metaheurísticas VNS-DS e VNS-PS se mostraram homogêneas.

Já para os resultados obtidos na escolha de 3, 4, 5 e 9 feixes entres os 72 propostos, foi aplicado apenas a metaheurística VNS para a escolha de feixe. Assim, analisando os valores das funções objetivos encontrados, estes são maiores que os resultados encontrados previamente, porém houve um redimensionamento das imagens, o que ocasionou essa mudança nos valores obtidos. A melhor metaheurística nas escolhas desses feixes foi a VNS-PS.

Ademais, todos os resultados mostraram uma porcentagem de desvio de dose muito pequena em relação a dose prescrita, obtendo assim um planejamento de tratamento eficiente para as imagens analisadas. Verificou-se que quanto maior a quantidade de feixes utilizados, menor é o desvio encontrado pois há uma maior homogeneidade na distribuição de dose, como foi visto na escolha de 9 feixes, o que condiz com a aplicação na realidade.

Quanto a análise da eficiência do método na escolha entre 72 feixes, podemos verificar acurácia nas 3 metaheurísticas propostas, mas precisão somente nas metaheurísticas VNS-DS e VNS-MPI.

Portanto, propõe-se uma importante ferramenta para auxiliar profissionais no planejamento do tratamento de radiação, uma vez que determina a dose de radiação a ser administrada e quais os ângulos adequados para a liberação da dose.

Como trabalhos futuros pretende-se adicionar a restrição de dose-volume ao modelo para garantir que ao aplicar o modelo em um conjunto de imagens volumétricas, essa restrição seja obedecida. Além disso, pretende-se implementar um método de pontos interiores específico para este problema, levando em consideração sua estrutura matricial particular e, ainda, considerar o uso de pré-condicionadores, com o

objetivo de obter iterações mais rápidas. Considera-se ainda a proposta de um tratamento das imagens utilizadas, acreditando que haja uma melhora nos resultados obtidos com a diminuição dos pontos quentes.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, R.; BRICK, W.; HANNA, A.; HOLDER, A.; LARA, D. Radiotherapy optimal design: An academic radiotherapy treatment design system. **Operations Research/Computer Science Interfaces**, v.47, p.401–425, 2009.

ALEMAN, D. M.; KUMAR, A.; AHUJA, R. K.; ROMEJIN, H. E.; DEMPSEY, J. F. Neighborhood search approaches to beam orientation optimization in intensity modulated radiation therapy treatment planning. **Journal of Global Optimization**, v.42, p.587–607, 2008.

AMERICAN CANCER SOCIETY . About Prostate Cancer. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8793.00.pdf>, Acessado em 13 de Novembro de 2017.

ARAÚJO, F. S. L. N. Um estudo algorítmico para otimização do plano de tratamento da radioterapia conformal. Natal, 2006. 105p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ARAUJO, R. L. Evolução diferencial para problemas de otimização com restrições lineares. Juiz de Fora, 2016. 82p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Juiz de Fora.

ARENALES, M.; ARMENTANO, V.; MORABITO, R.; YANASSE, H. **Pesquisa Operacional**. Rio de Janeiro: Elsevier: ABREPO, 2011. 524p.

BAHR, G. K.; KERIYAKES, 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.

BAZARAA, M. S.; JARVIS, J. J.; SHERALE, H. D. **Linear Programming and Network Flows**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010. 748p.

BERTSIMAS, D.; CACCHIANI, V.; CRAFT, D.; NOHADANI, O. A hybrid approach to beam angle optimization in intensity-modulated radiation therapy. **Computers & Operations Research**, v.40, n.9, p.2187–2197, 2013.

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.

CANTANE, D. R. Método de pontos interiores aplicados ao problema de regressão pela norma L_p . São Carlos, 2004. 109p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação.

CID, C. B. B. Planejamento do Tratamento por Radioterapia através de método de pontos interiores. São Carlos, 2003. 72p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação.

CLARK, V. H.; CHEN, Y.; WILKENS, J.; ALALY, J. R.; ZAKARYAN, K.; DEASY, J. O. IMRT treatment planning for prostate cancer using prioritized prescription optimization and mean-tail-dose functions. **Linear Algebra and its Applications**, v.428, p.1345–1364, 2008.

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.

DIAS, J.; ROCHA, H.; FERREIRA, B.; DO CARMO LOPES, M. A genetic algorithm with neural network fitness function evaluation for IMRT beam angle optimization. **CEJOR**, v.22, p.431–455, 2014.

DIAS, J.; ROCHA, H.; FERREIRA, B.; DO CARMO LOPES, M. Simulated annealing applied to IMRT beam angle optimiation: A computational study. **Physica Medica**, v.31, p.747–756, 2015.

DOLAN, E. D.; MORÉ, J. J. Benchmarking optimization software with performance profiles. **Comput. Methods Appl. Mech. Engrg**, v.186, p.311–338, 2002.

EHRGOTT, M.; HOLDER, A.; REESE, J. Beam selection in radiotherapy design. **Linear Algebra and its Applications**, v.428, p.1272–1312, 2008.

EHRGOTT, M.; JOHNSTON, R. Optimisation of beam directions in intensity modulated radiation therapy planning. **OR Spectrum**, v.25, p.251–264, 2003.

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.

GLOVER, F.; TAILLARD, E.; WERRA, D. A user's guide to tabu search. **Annals of Operations Research**, v.41, p.3–28, 1993.

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.

GUIMARAES, N. A. Avaliação metrológica do tamanho de campo irradiado por aceleradores lineares. Rio de Janeiro, 2011. 143p. Dissertação (Mestrado) - Pontificia Universidade Católica - PUC.

HANSEN, P.; MLADENOVIC, N. Variable neighborhood search: principles and applications. **European Journal of Operational Research**, v.130, p.449–467, 2001.

HILLIER, F. S.; LIEBERMAN, G. J. **Introdução à Pesquisa Operacional**. Porto Alegre: AMGH, 2010. 852p.

HOLDER, A. G. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. **Health Care Management**, v.6, p.5–16, 2003.

HOLDER, A. G. A tutorial on radiation oncology and optimization. **International Series on Operations Research and Management Science**, v.76, p.4–1–4–45, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. O que é o câncer? http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322, Acessado em 06 de Fevereiro de 2018.

INTERNATIONAL BUSINESS MACHINES . IBM CPLEX Optimizer - Solving LPs: barrier optimizer. https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/SS9UKU_12.6.1/com.ibm.cplex.zos.help/CPLEX/UsrMan/topics/cont_optim/barrier/01_barrier_title_synopsis.html, Acessado em 15 de Novembro de 2017.

IZMAILOV, A.; SOLODOV, M. **Otimização - Volume 1**. Rio de Janeiro: IMPA, 2005. 253p.

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.

LIMA JUNIOR, C. Colimador Multilâminas. <http://radioterapiabemfeita.blogspot.com.br/2008/08/colimador-multilminas.html>, Acessado em 04 de Abril de 2018.

LOPES, H. S.; RODRIGUES, L. C. A.; STEINER, M. T. A. **Meta-heurísticas em pesquisa operacional**. Curitiba: Omnipax, 2013. 472p.

LUZIA, L. F.; RODRIGUES, M. C. Estudo sobre as metaheurísticas - Introdução ao escalonamento e aplicações. **IME-USP**, 2009.

MENEGUSSI, G. Radioterapia. Rel. téc., ICESP-INRAD, São Paulo, Acessado em 06 de Março de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o câncer de próstata. Informe ats, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Rio de Janeiro, RJ, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rel. téc., Rio de Janeiro, RJ, 2017.

MLADENOVIC, N. A variable neighborhood algorithm — a new metaheuristic for combinatorial optimization. **Abstracts of papers presented at Optimization Days**, v.112, 1995.

MORALES, F. C. Sistema de acelerador linear comercial para radioterapia. 91p. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Guaratinguetá, 2011.

OBAL, T. M. Uma abordagem multiobjetivo ao problema da intensidade de dose em planejamentos do tratamento de câncer por radioterapia. Curitiba, 2011. 93p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.

OBAL, T. M. Desenvolvimento e avaliação de matheurística para o combinado problema do posicionamento dos feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia. Curitiba, 2016. 124p. Thesis(Ph.D.) - Universidade Federal do Paraná.

PUC-RIO. Radioterapia. https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/34951/34951_3.PDF, Acessado em 08 de Março de 2018.

ROCHA, H.; DIAS, J. M.; DA COSTA FERREIRA, B.; DO CARMO LOPES, M. 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.

ROMEJIN, H. E.; AHUJA, R. K.; DEMPSEY, J. F.; KUMAR, A. A new linear programming approach to radiation therapy treatment planning problems. **Operations Research**, v.54, n.2, p.201–216, 2006.

ROMUALDO, M. S. Otimização geométrica e aerodinâmica de um impelido de compressor centrífugo. Rio de Janeiro, 2011. 126p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

SALVADOR, T. R. Um estudo do método simplex e sua aplicação na radioterapia. Sorocaba, 2016. 70p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos.

SCAFF, L. **Física na Radioterapia - A base tecnológica de uma era digital**. São Paulo: Editora Projeto Saber, 2010. 651p.

SHAO, L. Multiple objective linear programming in radiotherapy treatment planning. New Zealand, 2008. 190p. Thesis(Ph.D.) - University of Auckland.

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.

SOUZA, C. H. Planejamento e projeto de circuitos secundários de distribuição de energia elétrica por meio de algoritmo busca tabu. Ilha Solteira, 2006. 83p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

SOUZA, R. F. F. Planejamento da expansão de sistemas de distribuição usando a metaheurística de busca em vizinhança variável. Ilha Solteira, 2011. 116p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

SUBRAMANIAN, A.; MEDEIROS, J. M. F.; CABRAL, L. A. F.; SOUZA, M. J. F. Aplicação da metaheurística busca tabu na resolução do problema de alocação de salas do centro de tecnologia da UFBA. **ABEPRO**, p.1–9, 2006.

TAHA, H. A. **Pesquisa Operacional: uma visão geral**. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2008. 346p.

VIANA, R. S. S. Programação linear aplicada à criação de planejamentos otimizados em radioterapia. Botucatu, 2010. 73p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

VIEIRA, H. P. Metaheurística para a solução de problemas de roteamento de veículos com janela de tempo. Campinas, 2013. 120p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer - Fact Sheets. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, Acessado em 02 de Fevereiro de 2018.

ZAPELINI, C. Z. Um estudo abrangente sobre metaheurística, incluindo um histórico- Introdução ao escalonamento e aplicações. **IME-USP**, 2009.