



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu

**Determinação de Conjunto de Feixes para
Planejamento Otimizado de Radioterapia Utilizando
Programação por Metas**

Evandro de Oliveira Molinari Lopes
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Renata Cantane

Botucatu-SP
Março de 2022

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu

Evandro de Oliveira Molinari Lopes

**Determinação de Conjunto de Feixes para
Planejamento Otimizado de Radioterapia Utilizando
Programação por Metas**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Renata Cantane
Coorientadora: Juliana Campos de Freitas

Botucatu-SP
Março de 2022

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lopes, Evandro de Oliveira Molinari.

Determinação de conjunto de feixes para planejamento
otimizado de radioterapia utilizando programação por metas
/ Evandro de Oliveira Molinari Lopes. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Física
Médica) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Daniela Renata Cantane

Coorientador: Juliana Campos de Freitas

Capes: 30802008

1. Câncer - Tratamento - Planejamento. 2. Radioterapia.
3. Otimização matemática. 4. Algoritmos genéticos.
5. Doses de radiação.

Palavras-chave: Algoritmo genético; Modelos de
otimização; Planejamento do tratamento de câncer.

*À minha família, Solange, José e Izabeli,
dedico.*

Agradecimentos

À minha mãe, Solange, meu pai, José, e minha irmã, Izabeli, pelo apoio incessante, não somente durante esses cinco anos que sucederam, mas em todos os momentos de minha vida. Todos os valores que vocês me transmitiram serão a base para o meu sucesso, e cada vida que for salva me lembrará de onde vim. Portanto, dedico todo este esforço ao amor de vocês. Uma família unida é a base para o sucesso.

À professora Dr^a Daniela, minha orientadora, pela paciência e por todo o conhecimento compartilhado no decorrer dessa jornada. Ví neste estágio a oportunidade de unir os conhecimentos adquiridos em todos esses anos de graduação e consolidar meu desejo de seguir na área de radioterapia.

À Juliana, minha coorientadora, pela amizade, paciência e dedicação. Seu esforço foi fundamental em todas as etapas para que este trabalho fosse finalizado com sucesso.

Aos meus amigos, Gabriel (Ragnar), Pedro (Princesa), Mauro Chiozzi, Bruno Thomazelli, Marcela Villani, Pedro (TIM), Rafael Rossi, Lisandro Pieroni e Rodrigo (Peppa). Vocês tornaram essa caminhada mais leve e tranquila, através de momentos que jamais serão esquecidos.

Agradeço especialmente a João (Of Paradise) e Higor (Acidgator). À nossa parceria e nossas músicas, que foram fundamentais para minha sanidade mental durante essa pandemia que assolou o mundo. Em tempos obscuros como esse, arte e ciência se complementam.

Às Repúblicas Bagudos e Mato-Minas que me acolheram dentro do ambiente universitário. Ao meu amigo querido, Leonardo (Saco), que desde o começo me apoiou e me auxiliou nas melhores decisões acadêmicas.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, ao Instituto de Biociências de Botucatu, ao departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia, pela infraestrutura e respaldo de excelentes profissionais.

Resumo

O estudo de modelos de otimização aplicado ao planejamento da radioterapia vem crescendo ao longo dos últimos anos, pois através deles é possível otimizar as doses de radiação nas regiões tumoral e de órgãos de risco. Isto é, objetivando manter as doses de radiação dentro de limites estabelecidos. Sabe-se que na etapa do planejamento, a escolha correta do conjunto de feixes de radiação é determinante para o cálculo da distribuição ótima de dose no tecido alvo. Neste sentido, o foco deste trabalho é investigar um Modelo de Programação por Metas Estendido, em que é utilizada uma metaheurística para a resolução do modelo. Na composição desta metaheurística, a metaheurística algoritmo genético é utilizada para determinar o melhor conjunto de feixes e o método de pontos interiores para o problema de fluência de dose. Resultados computacionais mostram que o modelo de otimização e a metaheurística proposta são ferramentas eficientes para o auxílio na tomada de decisão no processo de planejamento da radioterapia.

Palavras-chave: Modelos de otimização, algoritmo genético, planejamento do tratamento de câncer.

Abstract

Over the years the application of optimization methods in radiotherapy planning treatment is getting more usual, because it is possible to optimize the radiation dose in tumor region while saving adjacent tissues. It is well known that at the planning stage, the choice of radiation beam set is fundamental for the precise calculation of the dose distribution in target tissues. In this work, an Extended Goal Programming model was proposed in which a metaheuristic was used to solve the model. this metaheuristic is composed by the metaheuristic genetic algorithm to determine the radiation beam set, and the interior point method was employed for the dose fluency problem resolution. Computational results showed that the mathematical model and the metaheuristic are an effective tool for the help in the radiotherapy decision making.

Keywords: Optimization models, genetic algorithm, cancer treatment planning.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	MÉTODOS E CONCEITOS TEÓRICOS	4
2.1	Introdução à Radioterapia	4
2.2	Planejamento em radioterapia e seus principais aspectos	6
3	INTRODUÇÃO À OTIMIZAÇÃO	8
3.1	Programação por Metas (<i>Goal Programming</i>)	10
3.2	Métodos de Resolução	11
3.3	Algoritmo Genético	12
4	MODELAGEM MATEMÁTICA EM RADIOTERAPIA	15
4.1	Modelo de Programação por Metas Aplicado ao Planejamento de Radioterapia	15
4.2	Métodos de Resolução	17
5	RESULTADOS COMPUTACIONAIS	19
5.1	Caso 1 - $\alpha = 0.5$	20
5.2	Caso 2 - $\alpha = 0,3$	24
6	CONCLUSÕES	30

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas diagnosticadas com câncer em todo o mundo atingiu a marca de 19,3 milhões - chegando a quase 10 milhões de mortos [1]. Neste contexto, a OMS destaca a necessidade de intensificar os serviços de combate ao câncer em países menos desenvolvidos, pois se as tendências atuais continuarem, haverá um aumento de 60% nos casos de câncer nas próximas duas décadas [1]. No Brasil, de acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer [2], até 2022, os casos mais incidentes serão de pele não melanoma (177 mil casos novos), de mama e de próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil).

Devido ao envelhecimento da população e ao aumento do rastreamento, o câncer de próstata, assim como o câncer de pele, emergiu como um dos tipos mais frequentes entre homens em algumas regiões do mundo [3]. As taxas de incidência estimadas deste tipo de câncer permanecem as mais elevadas nos países mais ricos, incluindo da América do Norte, Oceania e norte da Europa, enquanto que as de mortalidade tendem a serem mais altas em regiões menos desenvolvidas, incluindo partes da América do Sul, Caribe e África Subsaariana [4].

Além das medidas de prevenção, a eficácia dos tratamentos depende, sobretudo, do tipo e do estágio do câncer. A intervenção cirúrgica é um dos tratamentos que pode ser considerado em tumores não metastáticos [5], porém para tumores em metástase, a quimioterapia e radioterapia também são opções de tratamento para a cura da doença. Outro fator que interfere na escolha do tratamento, é a idade do paciente; estudos recentes demonstraram que homens com até 75 anos de idade, com câncer de próstata, através da radioterapia tiveram ganhos significativos na expectativa de vida [6].

A radioterapia é um tratamento utilizado no mundo todo devido à sua eficácia no combate às neoplasias malignas [7], sendo definida como uma maneira capaz de destruir células tumorais empregando feixes de radiações ionizantes. Ou seja, uma dose pré-calculada de radiação é emitida, durante um período de tempo determinado, a um volume de tecido que engloba o tumor, objetivando erradicar todas as células tumorais com o menor dano possível às células saudáveis das regiões adjacentes [8].

Com o advento da tecnologia muitas melhorias estão sendo empregadas na rotina clínica e que contribuem para um tratamento cada vez mais eficaz. Neste âmbito, a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) é vista como um desenvolvimento da

Radioterapia Conformacional (3D-CRT) e que possui um perfil de fluência de fótons modulada [9]. Para entrega de campos IMRT, as duas principais modalidades disponíveis atualmente são a *sliding window* e *step and shoot*; a primeira é dinâmica, uma vez que as lâminas do colimador movem-se durante a movimentação do gantry¹; a última, no entanto, é estática, pois a fluência de dose é modulada através da entrega subsequente de segmentos inertes [11]. Evidências favorecem o uso da IMRT *step and shoot* para o câncer de próstata, devido a melhora na conformidade da dose, além de limitar os volumes do reto e das paredes da bexiga expostas a níveis de altas doses, reduzindo a toxicidade geniturinária e gastrointestinal [12].

Na rotina clínica, o planejamento do tratamento é realizado com base nas imagens de tomografia computadorizada (TC), em que é importante considerar variáveis como o movimento do paciente e da sua posição na mesa de tratamento no cálculo da dose a ser entregue ao alvo [13]. Assim, através de métodos de otimização, busca-se administrar uma dose uniforme o mais alta possível para o volume de planejamento (PTV), enquanto poupa tanto quanto possível os tecidos adjacentes, em que os mais sensíveis à radiação são classificados como órgãos de risco (OAR) [14].

De acordo com [15], métodos de otimização têm sido extensivamente aplicados ao planejamento de radioterapia. Estes métodos auxiliam no planejamento, minimizando a deposição de dose em tecidos críticos. Além disso, devem ser consideradas a escolha dos melhores conjuntos de feixes e intensidades de dose, que são indispensáveis no tratamento. Ou seja, a precisão no planejamento vai realizar a entrega correta de dose na região tumoral enquanto minimiza nas regiões adjacentes e, assim, diminuir as chances de complicações ao paciente, decorrentes dos efeitos deletérios da radiação ionizante. Vale lembrar que os parâmetros radiobiológicos e fisiológicos de cada indivíduo também devem ser respeitados, uma vez que influenciam diretamente na eficácia do tratamento e, desta forma, todas estas variáveis contribuem com o aumento da complexidade do planejamento e do risco envolvidos no problema. Neste contexto, estes métodos surgem como uma possibilidade de propiciar uma solução de forma rápida e eficiente, garantindo qualidade e segurança no planejamento.

Em um estudo prévio foi proposta uma metodologia para auxílio do planejamento de IMRT utilizando o método de programação por metas para encontrar a melhor distribuição de dose de radiação [16]. No entanto, a seleção do melhor conjunto de feixes é essencial no planejamento do tratamento e não foi abordada no trabalho de [16]. Sendo assim, para dar continuidade àquele trabalho, o objetivo atual foi propor um modelo que contempla, além da distribuição de dose, a escolha do melhor conjunto de feixes de radiação através do desenvolvimento de uma metaheurística, composta pela metaheurística algoritmo genético

¹É o “braço” do aparelho; nele estão fixados o cabeçote, na parte superior, e na parte inferior o intensificador de imagens. Possui movimentação e isto é o que vai definir a distância de tratamento bem como o ângulo do feixe incidente [10].

para a escolha do conjunto de feixes e do método de pontos interiores para a distribuição de dose.

Este trabalho está dividido da seguinte maneira: na Seção 2 foram introduzidos conceitos importantes de radioterapia, bem como as etapas do planejamento; a Seção 3, apresenta a explicação matemática de um modelo geral de otimização e do modelo de programação por metas e, por conseguinte, dos métodos de resolução; na Seção 4, tais modelos foram detalhados no âmbito do planejamento de radioterapia; e por fim, nas Seções 5 e 6, respectivamente, foram apresentados os resultados e conclusões.

2 MÉTODOS E CONCEITOS TEÓRICOS

Nesta seção estão apresentados alguns conceitos fundamentais para o trabalho desenvolvido, como os principais aspectos da radioterapia e do planejamento do tratamento.

2.1 Introdução à Radioterapia

A radioterapia é amplamente utilizada na abordagem clínica para o tratamento de doenças malignas e benignas, podendo ser realizada em combinação com a quimioterapia, cirurgia ou ambos. Estima-se que 470.000 pacientes realizam radioterapia a cada ano nos Estados Unidos [17]. As vantagens do tratamento radioterápico são indiscutíveis, pois os equipamentos cada vez mais sofisticados conferem planejamentos cada vez mais precisos. [18]. No entanto, o custo elevado desta modalidade é um fator importante a ser considerado, principalmente, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

De maneira prática, a radiação pode ser entregue por um feixe externo, chamada teleterapia, ou pela braquiterapia, que consiste em inserir fontes radioativas seladas dentro ou muito próximas do tumor a ser tratado, diretamente ou por meio de cateteres. A braquiterapia passou a fazer parte dos tratamentos antineoplásicos no início dos anos 1900, alguns anos após a descoberta da radioatividade, quando Pierre Curie e Alexander Graham Bell observaram que a radiação causava o encolhimento de algumas lesões. Ao longo do século 20, o uso da braquiterapia foi ampliado continuamente e, nos dias de hoje, pode ser desempenhada de maneira única ou como um reforço para a teleterapia em tumores que requerem uma alta dose de radiação para serem curados [19].

A teleterapia, no entanto, tradicionalmente utiliza feixes de fótons de raios-x ou de elétrons, que são produzidos dentro de um acelerador linear (*linear accelerator* - LINAC) (Figura 2.1) [20].

A radioterapia convencional bidimensional (2D-RT), apesar de se provar efetiva no tratamento de algumas lesões, apresenta uma limitação com relação ao delineamento preciso de regiões tumorais e, portanto, diversas complicações associadas a irradiação de tecidos saudáveis podem surgir. Na última década, os avanços nas técnicas de radioterapia surgiram com o desenvolvimento do 3D-CRT e, recentemente, a técnica de IMRT. O ganho do desempenho do 3D-CRT se dá através do melhor delineamento do alvo tumoral e OAR, com visualização radiológica mais definida de suas relações espaciais, pois o planejamento



Figura 2.1: Representação de um LINAC da Elekta. Fonte: [20].

é realizado através de imagens de TC ou guiado por ressonância magnética (MRI), e até mesmo por imagens híbridas, resultadas da fusão entre essas duas técnicas [21].

Os avanços da 2D - CRT para a 3D - CRT e, posteriormente, para IMRT melhoraram fortemente a capacidade de conformar o volume de tratamento, além de poupar os OAR [22]. O destaque neste trabalho é a técnica de IMRT, que por ser amplamente utilizada, foi o foco para a formulação do modelo proposto.

Dentre as diversas melhorias empregadas nos equipamentos de radioterapia nos últimos tempos, os colimadores multi-lâminas (MLC - Figura 2.2), são os principais protagonistas no campo da IMRT, pois permitem a esta modalidade a melhor definição do alvo de tratamento, conferindo mais precisão na entrega de dose [23]. Neste sentido, a IMRT representa uma forma avançada de 3D-CRT, em que emprega algoritmos de planejamento de otimização iterativos para gerar campos de tratamento com intensidade de feixe variável, através das combinações de campos que são modulados pelos MLC e que, tem como resultado, distribuições de dose mais conformadas na região do tumor. Há uma série de aplicações para os MLC, principalmente, se tratando da IMRT, pois permitem diferentes combinações de configuração das lâminas para modular a fluência do feixe [24].

Estudos recentes indicam que a superioridade técnica e dosimétrica de 3D-CRT e IMRT sobre 2D-RT podem se traduzir em benefícios clínicos acentuados, como redução da toxicidade do tecido normal e o melhor controle local, sendo mais eficaz na sobrevivência do paciente [21]. Apesar das técnicas de radiação altamente conformadas permitirem a diminuição da dose para regiões de tecidos normais, mantendo a dose para o PTV, esta

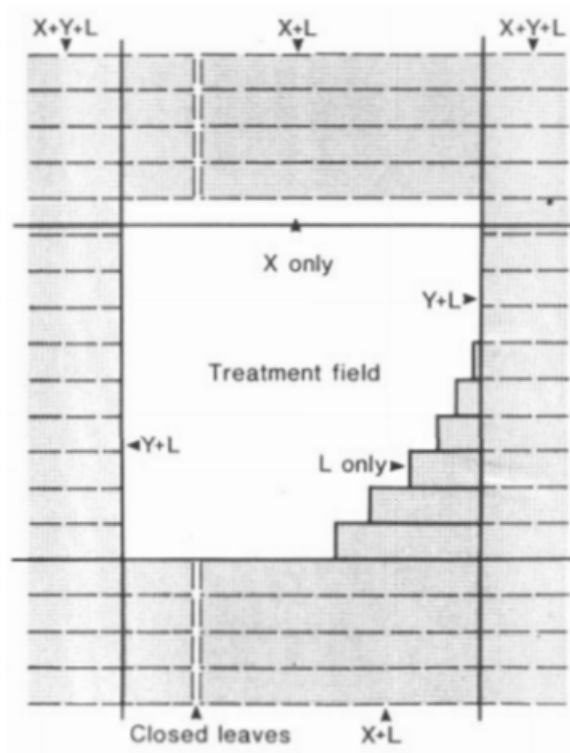


Figura 2.2: Componentes de colimação envolvidos na definição de um campo irregular. Fonte: [25].

alta conformalidade requer a compensação adequada para incertezas de configuração do paciente, seleção apropriada e delineamento preciso do PTV, prescrição de dose adequada e amplo controle de qualidade. Assim, enquanto a IMRT apresenta vantagens dosimétricas evidentes em comparação com a 3D-CRT, também requer mais esforços clínico e financeiro para atingir estes resultados [26].

2.2 Planejamento em radioterapia e seus principais aspectos

O tratamento é dividido em algumas etapas que são desempenhadas por uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, técnicos e tecnólogos, dosimetristas e físico médico, que é o responsável pelo planejamento. Neste âmbito, a Comissão Internacional de Unidades e Medições de Radiação (ICRU) [27] define tais volumes como sendo:

- Obtenção das imagens: esta primeira etapa é extremamente importante e indispensável, pois através da imagem é possível ter a visualização anatômica do paciente, e deste modo delimitar as regiões de interesse para que, no momento do planejamento, o físico possa otimizar a intensidade da radiação nas regiões de lesão. Além disso, esta imagem carrega informações importantes, pois, através do mapeamento dos números TC a imagem pode ser reconstruída, respeitando a escala de Hounsfield, a

qual é linearmente relacionada aos coeficientes de atenuação de raios-x no meio [28].

- Delineamento dos volumes: todos os volumes relacionados a região irradiada, tanto a do tumor quanto a dos tecidos adjacentes, devem ser, obrigatoriamente, delimitados para que a dose possa ser prescrita corretamente [29]. A Figura 2.3 representa as regiões que são delimitadas:

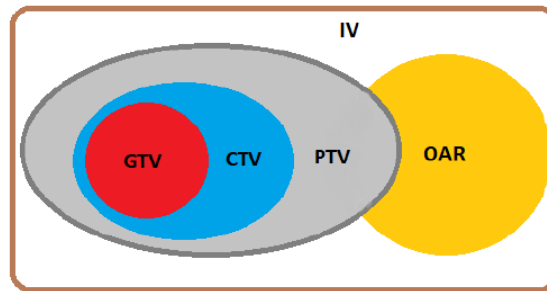


Figura 2.3: Volumes delimitados para o planejamento. Fonte: [27].

Em que:

1. *Gross Tumor Volume* (GTV): volume bruto do tumor, isto é, corresponde a volumes tumorais visíveis na imagem de TC;
 2. *Clinical Target Volume* (CTV): volume alvo clínico, ou seja, inclui o GTV mais um volume delimitado clinicamente que é suspeito de infiltração tumoral;
 3. *Planning Target Volume* (PTV): volume alvo do planejamento que deve ter uma margem suficientemente grande em torno do CTV para levar em consideração erros durante o posicionamento do paciente na máquina de tratamento;
 4. *Organ at Risk* (OAR): órgãos de risco que podem ser incluídos no planejamento em uma tentativa de diminuir complicações nestes tecidos;
- Planejamento pelo físico médico: após receber a ficha do paciente, contendo informações sobre a dose prescrita, número de frações da dose e a imagem de TC com os volumes delimitados, o físico pode iniciar o planejamento, que é feito com auxílio de uma plataforma específica regida por modelos de otimização.
 - Avaliação do planejamento: antes de iniciar o tratamento, todas as etapas precedentes são avaliadas minuciosamente para certificar de que o planejamento não contém falhas. Se aprovado, pode-se dar início ao tratamento, ao contrário disso, correções deverão ser aplicadas na etapa correspondente ao erro e, somente então, o paciente poderá ser tratado.

Na seção a seguir são introduzidos conceitos de otimização, assim como uma breve apresentação do contexto histórico que culminou na otimização.

3 INTRODUÇÃO À OTIMIZAÇÃO

A pesquisa operacional (PO) é a área do conhecimento que estuda e aplica métodos analíticos para auxílio na tomada de decisões nas mais diversas áreas de atuação, dentre elas, a da saúde. Ganhou notoriedade em meados da segunda guerra mundial quando houve a necessidade de que novas tecnologias de guerra fossem desenvolvidas para colocar os britânicos a frente da Alemanha nazista. Foi através do esforço de equipes de pesquisa interdisciplinares que métodos científicos foram aplicados na otimização de “problemas do mundo real” [30].

De acordo com [31], podemos tratar os modelos de otimização como problemas matemáticos de tomada de decisão aplicados na resolução de assuntos investigados pela PO e que, normalmente, são extensos e complexos. Para isto, três perguntas normalmente são feitas: Quais as alternativas para a tomada de decisão? Sob quais restrições a decisão é tomada? Qual o critério objetivo para avaliar estas alternativas? Uma vez que essas perguntas são feitas, algumas diretrizes gerais podem ser aplicadas na prática para reger as fases da implementação do modelo de otimização [31]:

- Definição do problema: que envolve a caracterização do escopo do problema;
- Construção do modelo: traduz o problema em equações matemáticas;
- Solução do modelo: utilizar métodos de resolução para obter uma boa solução do problema;
- Validação do modelo: confirma se os resultados são aceitáveis; e
- Implementação da solução: tradução dos resultados em instruções operacionais.

Modelos de otimização podem ser classificados de acordo com suas restrições, função objetivo e equações ou inequações. Considerando o tipo das variáveis, o modelo pode ser classificado como: contínuo, se as variáveis assumem valores reais dentro de um conjunto de restrições; inteiro (discreto), quando as variáveis assumem somente valores inteiros; binário, quando as variáveis assumem somente valores 0 ou 1; e misto, no caso de haver mais de um destes tipos de variáveis. Além do mais, o modelo é denominado linear se todas as expressões matemáticas no objetivo e restrições são lineares; ou não linear quando o modelo conter pelo menos uma expressão não linear [32].

Para cada caso, as soluções destes modelos são encontradas através de métodos específicos de otimização, e são classificados como: exatos, se encontram soluções ótimas; e metaheurísticos, se encontram soluções aproximadas [32]. Esses métodos foram mais detalhados na Seção 3.2.

Para compreendermos este contexto, partimos de um modelo que busca formular uma função objetivo (f_o), que deve ser minimizada, em que $f(x)$ é uma função definida no conjunto D , como apresentado a seguir [32]:

$$\text{Minimizar } f(x) \tag{3.1}$$

$$\text{Sujeito a } x \in D \tag{3.2}$$

Qualquer x pertencente ao conjunto D é chamado de solução factível, em que este conjunto representa uma região factível. Dito isso, x é solução factível se satisfaz a todas as restrições e, para um problema de minimização, uma solução factível, x^* , é dita solução ótima se $f(x^*) \leq f(x)$. De uma forma geral, o escopo do problema de otimização linear pode ser traduzido matematicamente na forma padrão como [31]:

$$\text{Minimizar } f(x_1, x_2, \dots, x_n) = c_1x_1 + c_2x_2 + \dots + c_nx_n \tag{3.3}$$

$$\text{Sujeito a } a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n = b_1 \tag{3.4}$$

$$a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n = b_2 \tag{3.5}$$

$$\vdots \tag{3.6}$$

$$a_{m1}x_1 + a_{m2}x_2 + \dots + a_{mn}x_n = b_m \tag{3.7}$$

$$x_j \geq 0; j = 1, 2, \dots, n \tag{3.8}$$

Assim, $f(x_1, x_2, \dots, x_n) = c_1x_1 + c_2x_2 + \dots + c_nx_n$ é a função que deverá ser minimizada; n , é o número de variáveis utilizadas no problema; m , o número de restrições do problema; e b_i , $i = 1, 2, \dots, m$; são variáveis independentes, para limitação das restrições. Assim, o modelo possui n variáveis e m restrições.

Uma técnica alternativa para a modelagem de problemas é a de programação por metas em que busca minimizar o desvio indesejado de cada meta a ser atingida e está descrita a seguir.

3.1 Programação por Metas (*Goal Programming*)

A programação por metas (GP) é uma técnica específica de otimização a considerar problemas de tomada de decisão com múltiplos objetivos [33], pois, devido a complexidade e, em alguns casos, impossibilidade, de atingir todos os objetivos simultaneamente, pesos são incorporados ao modelo buscando dar prioridade para determinados critérios dentro do problema [34]. Portanto, este modelo busca minimizar os desvios pertencentes a cada meta a ser atingida. Entre as diferentes técnicas de GP estão a de Pesos, Chebyshev e Estendida [35].

Um modelo geral de GP por Pesos está disposto no Modelo (3.9) - (3.12), o qual é utilizado quando atribui-se pesos de prioridade a cada meta do problema. Enquanto que o modelo de GP de Chebyshev, em (3.13) - (3.17), é utilizado quando o foco principal é minimizar o desvio mais indesejado do problema, ou seja, aquele associado a pontos quentes em OAR, e dose abaixo da prescrita no PTV [35].

A partir do Modelo (3.9) - (3.12), temos que: n_i e p_i , são, respectivamente, os desvios faltantes e excedentes às metas desejadas, para $i = 1, 2, \dots, k$; em que k é a quantidade de metas do modelo; u_i e v_i são os pesos incorporados respectivamente aos desvios negativos e positivos, e vão definir a prioridade de cada meta (g_i) a ser atingida pelo modelo; $h_i(x)$ é uma função característica de informações do modelo ao conjunto de restrições [32].

$$\text{Minimizar} \quad \sum_{i=1}^k (u_i n_i + v_i p_i) \quad (3.9)$$

$$\text{Sujeito a} \quad h_i(x) + n_i - p_i = g_i \quad (3.10)$$

$$x \in D \quad (3.11)$$

$$(n_i, p_i) \geq 0, i = 1, \dots, k. \quad (3.12)$$

A partir do modelo de Chebyshev, (3.13) - (3.17), observamos na restrição (3.13) a variável de decisão característica deste modelo, λ , que deve ser normalizada para preservar a relação entre esta e os desvios nas restrições (3.15) e (3.16). Para que o desvio indesejado seja minimizado, as restrições (3.15) e (3.16) devem ser limitadas superiormente por λ [35].

$$\text{Minimizar} \quad \lambda \quad (3.13)$$

$$\text{Sujeito a} \quad h_i(x) + n_i - p_i = g_i \quad (3.14)$$

$$u_i n_i \leq \lambda \quad (3.15)$$

$$v_i p_i \leq \lambda \quad (3.16)$$

$$(x, \lambda, n_i, p_i) \geq 0, i = 1, \dots, k. \quad (3.17)$$

O modelo proposto neste trabalho é um modelo de GP Estendido, que tem o propósito de encontrar um balanço entre os parâmetros dos métodos de GP por Pesos com o de Chebyshev, e é descrito em (3.18) - (3.22) [32].

$$\text{Minimizar } (1 - \alpha) \sum_{i=1}^k (u_i n_i + v_i p_i) + \alpha \lambda \quad (3.18)$$

$$\text{Sujeito a } h_i(x) + n_i - p_i = g_i \quad (3.19)$$

$$u_i n_i \leq \lambda \quad (3.20)$$

$$v_i p_i \leq \lambda \quad (3.21)$$

$$(x, \lambda, n_i, p_i) \geq 0, i = 1, \dots, k. \quad (3.22)$$

Em que, para valores de $\alpha = 0$, o modelo assume inteiramente o termo sujeito ao somatório, ou seja, modelo de GP Pesos e, para $\alpha = 1$, temos o modelo completo de Chebyshev. Para valores no intervalo entre 0 e 1, busca-se o balanço entre os dois modelos [32].

3.2 Métodos de Resolução

Nas últimas décadas, diversos algoritmos para resolução de modelos em programação linear e não-linear foram desenvolvidos para a busca de soluções ótimas, ou ainda, subótimas. Os denominados métodos exatos obtêm o ótimo global (solução ótima), dentre diversas soluções possíveis (factíveis), em modelos simples e ideais. No entanto, muitos problemas de natureza real são complexos e difíceis de resolver usando esses métodos, devido ao grande número de variáveis e de volume de dados, que, por vezes, requerem maior tempo de processamento [36]. Estas limitações fazem pesquisadores do mundo todo buscar através de métodos heurísticos atingir uma solução subótima para estes problemas. A seguir, tais métodos serão descritos:

- **Métodos Exatos:** esta estratégia é utilizada para atingir a otimalidade em problemas de grande e pequeno portes. Dois dos métodos mais utilizados são o método de pontos interiores (MPI) e o método simplex. Este último faz uma busca por meio dos pontos de intersecção da restrições [37] e o MPI, faz uma varredura na área interna que é delimitada por essas intersecções, até que a solução ótima seja encontrada [38]. Existem diversas variações do MPI, como o primal-dual, barreira

logarítmica, preditor-corretor, entre outros. O método utilizado neste trabalho foi o MPI barreira logarítmica, através do *software* comercial Gurobi.

- Métodos Metaheurísticos: o fator comum em algoritmos metaheurísticos são as regras de aleatoriedade utilizadas para simular fenômenos naturais, como o processo evolutivo e alguns processos biológicos [36]. Assim, tais regras são de grande valia em problemas reais de grande número de variáveis, ou seja, de grande complexidade computacional, que é o caso do planejamento de radioterapia. Estas técnicas foram introduzidas em meados dos anos 1970 e permitem uma solução muito próxima de um valor ótimo ser encontrada com eficiência. Dentre as diversas técnicas presentes, temos os algoritmos evolucionários, os quais, basicamente, simulam os fenômenos evolutivos. Um exemplo disso é o algoritmo genético (AG), que aplica a ideia darwiniana da seleção natural [39], e foi escolhido neste trabalho para a resolução do problema de escolha de feixes e será detalhado na seção seguinte.

Além de tudo, é cada vez mais comum trabalhos com abordagens híbridas serem publicados, mesclando métodos exatos com os métodos metaheurísticos [40]. Esses métodos são denominados mateheurísticas e seus ótimos resultados se dão, principalmente, pela possibilidade de explorar as vantagens de ambos, o que garante precisão e eficiência na resolução dos problemas do mundo real.

3.3 Algoritmo Genético

O AG é um dos primeiros algoritmos baseados em população e, como previamente descrito, é inspirado na teoria evolucionária de Darwin [41]. É uma metaheurística que surgiu como proposta de superar algumas limitações dos métodos exatos, como o custo operacional demandado em alguns problemas matemáticos não diferenciáveis.

Normalmente, os termos empregados no AG são provenientes da teoria de Darwin, ou seja, é um algoritmo populacional, no qual uma população inicial é formada por um conjunto de indivíduos (cromossomos), que podem ser aleatórios ou não, que são vistos como possíveis soluções para o problema. Considerando que os indivíduos dessa população possuem níveis diferentes de adaptação às condições do ambiente, podem ser avaliados quanto à sua aptidão. Para tanto, esses indivíduos são avaliados através do *fitness*, relacionado a sua função objetivo, visando classificá-los como boas soluções ou não. A partir disso, uma porcentagem dos melhores indivíduos é selecionada para participar do processo de *crossover*, enquanto o restante participa do processo de mutação. O processo de seleção ocorre através da taxa de *crossover*, que foi definida como uma porcentagem, entre 60% e 80% da população, para este estudo. Este processo consiste em selecionar os indivíduos dois a dois para serem cruzados, ou seja, sofrerem troca de genes (feixes),

gerando os conjuntos de feixes que vão compor a nova geração. Os termos descritos estão exemplificados na Figura 3.1.

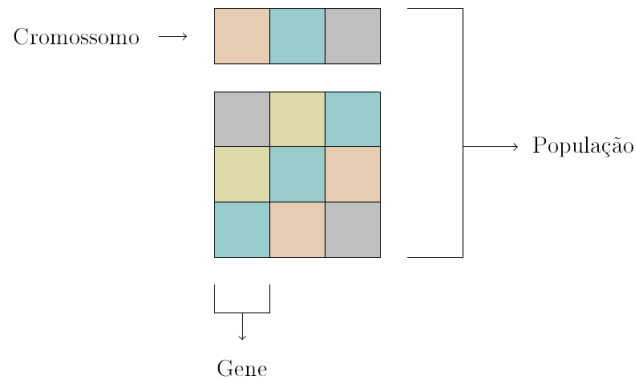


Figura 3.1: Exemplo de como é construída uma população em uma geração do AG. Fonte: [42].

O que torna este algoritmo confiável é o fato de sempre manter as melhores soluções e, através de seu *crossover*, propiciar novas gerações com soluções melhores que as anteriores [41]. Além do mais, como previsto no evolucionismo, dentro de cada geração é possível ocorrerem mutações nos indivíduos, através da troca de feixes.

Para a implementação da metaheurística, determinamos, inicialmente, o número de indivíduos, P , que vão compor a população inicial, a *taxa de crossover* e o critério de parada, que foi definido por meio do número de gerações (N). Todas as etapas descritas podem ser observadas no Algoritmo 1.

Algoritmo 1: Algoritmo Genético

Entrada: P , N , taxa de crossover

Cria uma população inicial de tamanho P ;

Calcula o *fitness* dos P indivíduos;

Separa a elite;

Separa os piores indivíduos;

$i \leftarrow 1$;

critério $\leftarrow N$;

enquanto $i \leq$ critério **faça**

Crossover dos indivíduos da elite;

 Mutação dos piores indivíduos ;

 Calcula o *fitness* dos P indivíduos novamente;

 Separa a nova elite;

$i \leftarrow i + 1$;

fim

Conjunto solução \leftarrow elite;

Saída: Conjunto solução.

Sabendo que os termos utilizados no método AG derivam da seleção natural, neste trabalho, cada indivíduo da população é representado por um conjunto de feixes, cada feixe dentro deste conjunto é um gene que contém as informações deste indivíduo e a

população refere-se ao conjunto de todos estes indivíduos [43]. Neste contexto, foi definido que cada conjunto de feixes é composto por quatro ângulos escolhidos entre 180 opções, as quais correspondem a cada ângulo de rotação do gantry em torno da mesa de tratamento, percorrido a cada 2°.

O processo de avaliação de aptidão de cada indivíduo pode ser realizado de diversas formas, aqui utilizou-se o valor da função objetivo para compor o *fitness* de cada indivíduo. Então, como o modelo proposto é de minimização, o nível de dominância de cada indivíduo foi definido em ordem decrescente do valor do fitness, portanto, indivíduos com maiores aptidões receberam os menores valores de fitness [43].

Após o cálculo de aptidão é realizada a seleção dos N primeiro indivíduos, para realizar o cruzamento (*crossover*) destes. A quantidade de indivíduos que participaram do cruzamento foi definida utilizando a “taxa de *crossover*”. Esta etapa consiste em gerar novos indivíduos na população, através da troca de genes (feixes) entre os indivíduos presentes nesta população, dois a dois. Ou seja, um par de cromossomos denominados pai e mãe são selecionados dentro desta população de modo que, dos N indivíduos, o primeiro e o último são cruzados; em seguida, o segundo e o penúltimo e, assim, subsequentemente, até que toda esta população participe deste processo. Cabe ressaltar, que cada cruzamento origina um filho (conjunto de feixes) que irá compor a nova geração com o mesmo número (N) de indivíduos [43].

O método é iterativo, portanto, calcula-se a Elite de cada geração, que é a porcentagem que foi selecionada para sofrer o *crossover*, com os melhores (menores) *fitness*. Através da separação da Elite é possível realizar o armazenamento dos melhores indivíduos em cada geração, ou seja, daqueles que apresentam maior aptidão para produzir melhores resultados, garantindo a sua permanência em cada geração [43].

Assim como no processo natural, a mutação é um fator importante a ser considerado. Logo, em cada geração os piores cromossomos são escolhidos para sofrer mutação, em um processo que ocorre através da troca aleatória dos feixes pertencentes aos indivíduos selecionados. Após esta fase, a nova população, incluindo a elite e os cromossomos mutados, é novamente avaliada e novos conjuntos de soluções podem ser encontrados [43].

Na próxima seção será apresentado o modelo de GP em que o método AG foi aplicado para a resolução.

4 MODELAGEM MATEMÁTICA EM RADIOTERAPIA

Neste capítulo serão apresentadas a modelagem matemática utilizada para o problema de escolha de feixes e de distribuição de dose no âmbito do planejamento da radioterapia, assim como os métodos utilizados para a resolução do problema.

4.1 Modelo de Programação por Metas Aplicado ao Planejamento de Radioterapia

De acordo com [16] e [32], o Modelo (4.1) - (4.16) descrito a seguir, busca minimizar os desvios de dose nos diferentes tecidos, sujeito a um conjunto de restrições; de modo que as equações (4.2) e (4.3), limitam a dose inferior e superior da região tumoral, respectivamente; (4.4), (4.5) e (4.6) limitam a dose máxima que pode ser absorvida pelos tecidos críticos, respectivamente, da bexiga, do fêmur e do reto; a restrição (4.7) limita superiormente a dose máxima recebida pelos tecidos saudáveis; a restrição (4.8) contém a matriz diagonal Y com elementos de y e 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; as restrições (4.9) - (4.14) minimizam os desvios da função objetivo, tendo como limitante o variável de desvio normalizado λ ; a restrição (4.15) especifica que a variável y é binária; e, por fim, a restrição (4.16) garante que as soluções sejam positivas. A seguir é possível observar os parâmetros e variáveis do modelo:

- $TUB = (1 + tol) * TG$ e $TLB = (1 - tol) * TG$: são os limitantes de dose superior e inferior da região tumoral, respectivamente; são relacionados com a porcentagem tolerada de dose (tol), que foi de 10% neste estudo; e TG é a dose prescrita no tumor;
- $GUB = TG * (1 + 0, 1)$: é o limitante superior de dose para estruturas saudáveis adjacentes;
- CUB_b , CUB_r e CUB_f : limitantes superiores de dose para os órgão críticos, respectivamente, bexiga, reto e fêmur;

- x : é vetor de dose que é modulado ou direcionado dos n subfeixes de k feixes de radiação - $x \in R^{kn}$;
- Y : a matriz diagonal com elementos de y pertencente ao R^{kn} , em que y é o vetor linha contendo as variáveis binárias de escolha de feixe, em que 1 indica presença e 0 ausência do feixe;
- A_t , A_c e A_g : matrizes de deposição de dose para os tecidos tumoral, crítico e saudável, respectivamente; lembrando que a matriz A_c é subdividida nas matrizes da bexiga (AC_b), do fêmur (AC_f) e do reto (AC_r);
- n_i , para $i = 1, 2, \dots, 6$: são os desvios negativos entre os limites prescritos e a dose absorvida nos respectivos tecidos;
- p_i , para $i = 1, \dots, 6$: são os desvios positivos entre o limite prescrito de seus respectivos tecidos e a dose absorvida nos respectivos tecidos;
- u_i e v_i , para $i = 2, \dots, 6$: são os pesos que representam a importância de cada meta ser alcançada;
- λ : é um parâmetro de desvio normalizado que deverá ser minimizado; e
- α : varia entre os valores de 0 a 1 ($\alpha = 0$, o modelo assume a programação por metas de pesos; $\alpha = 1$, o modelo assume a programação por metas de chebyshev).

Assim, o modelo proposto neste trabalho, baseado em [32], é dado por:

$$\text{Minimizar } (1 - \alpha)(u_1^t n_1 + v_2^t p_2 + v_3^t p_3 + v_4^t p_4 + v_5^t p_5 + v_6^t p_6) + \alpha \lambda \quad (4.1)$$

$$\text{Sujeito a } A_T Y x + \underline{n_1} - p_1 = TLB \quad (4.2)$$

$$A_T Y x + n_2 - \underline{p_2} = TUB \quad (4.3)$$

$$A_{C_b} Y x + n_3 - \underline{p_3} = CUB_b \quad (4.4)$$

$$A_{C_f} Y x + n_4 - \underline{p_4} = CUB_f \quad (4.5)$$

$$A_{C_r} Y x + n_5 - \underline{p_5} = CUB_r \quad (4.6)$$

$$A_G Y x + n_6 - \underline{p_6} = GUB \quad (4.7)$$

$$Y e = \eta \quad (4.8)$$

$$u_1 n_1 \leq \lambda \quad (4.9)$$

$$v_2 p_2 \leq \lambda \quad (4.10)$$

$$v_3 p_3 \leq \lambda \quad (4.11)$$

$$v_4 p_4 \leq \lambda \quad (4.12)$$

$$v_5 p_5 \leq \lambda \quad (4.13)$$

$$v_6 p_6 \leq \lambda \quad (4.14)$$

$$y \in \{0, 1\} \quad (4.15)$$

$$(x, \lambda, n_i, p_i) \geq 0 \quad (4.16)$$

4.2 Métodos de Resolução

O Modelo (4.1) - (4.16), inicialmente estudado por [16] para a entrega de dose, foi realizado no *software* GNU Octave 5.2.1 a partir de uma imagem de um caso de real de câncer de próstata [16]. O estudo atual, no entanto, foi realizado para um caso denominado *Prostate* pertencente a um banco de dados disponível online, intitulado como Optimization Dataset for Radiation Therapy (CORT) [44]. Este estudo foi executado diretamente na linguagem python, no ambiente integrado de desenvolvimento *Spyder* 5.0.5 do *software* Anaconda, para determinar o melhor conjunto de feixes. O modelo foi resolvido utilizando a metaheurística AG para a escolha dos melhores ângulos de feixes, tornando-o linear, à seguir, o problema de fluência de dose foi resolvido utilizando o MPI barreira logarítmica através do *software* Gurobi 9.1.

Como esta metaheurística é composta, fundamentalmente, pelas etapas do cálculo da população inicial, do *crossover* e do *fitness*, alguns parâmetros foram inicialmente estabelecidos para cada uma destas etapas. Primeiramente foram estabelecidos dois valores de populações iniciais, 8 e 10 conjuntos de feixes aleatórios, que foram inicialmente avaliados para compor o grupo Elite na etapa seguinte. Para compor a Elite, foi selecionada uma porcentagem aleatória, entre 60% e 80% da população, com os melhores *fitness* encontrados, enquanto que o restante (piores conjuntos de feixes) foi selecionado para sofrer mutação. O processo de mutação ocorreu a fim de melhorar o *fitness* desses indivíduos e averiguar se passariam a compor a Elite ou se seriam descartados.

Como foi definido anteriormente, na Seção 3.3, cada conjunto de feixes é composto por 4 ângulos de feixes, dentre as 180 opções disponíveis neste problema. Desta forma, sempre que o AG resolve o modelo, encontra como solução 4 ângulos diferentes que são determinados considerando as condições iniciais impostas ao modelo, como o tamanho da população inicial e o número de gerações. Estes conjuntos foram determinados da seguinte maneira: a partir de uma população aleatória de 8 conjuntos iniciais de feixes e 10 gerações, passando por todas as etapas, foi obtido o primeiro conjunto de feixes. Em seguida, para esta mesma população inicial em 20 gerações, determinou-se o segundo conjunto de feixes. E então repetindo o processo, para uma população inicial 10 conjuntos iniciais de feixes e 10 gerações, determinou-se o terceiro conjunto de feixes e, repetindo para esta mesma população em 20 gerações, determinou-se o quarto e último conjunto de feixes. Além disso, 3 combinações de pesos descritas a seguir, foram avaliadas para valores

de $\alpha = 0,5$ e $\alpha = 0,3$.

Desta forma, define-se estes casos através dos parâmetros $\alpha = 0,5$ (Caso 1) e $\alpha = 0,3$ (Caso 2), aonde para cada caso utilizou-se três combinações para os pesos descritos no Modelo (4.1) - (4.16) da Seção 4.1:

- Combinação 1: $u_1 = 0,2$, $v_2 = 0,2$, $v_3 = 0,2$, $v_4 = 0,2$ e $v_5 = 0,2$ - pesos igualmente distribuídos, sem priorizar o tecido tumoral ou OAR;
- Combinação 2: $u_1 = 0,35$, $v_2 = 0,35$, $v_3 = 0,1$, $v_4 = 0,1$ e $v_5 = 0,1$ - prioridade ao tecido tumoral; e
- Combinação 3: $u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$ - prioridade aos OAR.

Na próxima Seção estão descritos os resultados obtidos através da aplicação do método de resolução aqui explicado, ao modelo proposto.

5 RESULTADOS COMPUTACIONAIS

Os resultados computacionais foram obtidos utilizando um processador Intel Core i7-7700HQ de 2.80 GHz com memória RAM de 8.00 GB e sistema operacional Windows 10 de 64 Bits.

As Combinações 1, 2 e 3 definidas na seção anterior foram analisadas para o Caso 1 ($\alpha = 0, 5$) e, posteriormente, para o Caso 2 ($\alpha = 0, 3$). O valor obtido para a variável de decisão, λ , que limita o valor do pior desvio da função objetivo, em todos os testes computacionais realizados, foi igual a 24; isto significa que o maior desvio de dose obtido em todos os casos foi igual a 24. Os resultados obtidos nestes casos são expressos em função do tamanho da população inicial (População) e do número de gerações (Gerações) que o AG percorreu na escolha dos conjuntos de feixes. Em cada caso, os resultados estão expressos nas Tabelas 5.2 - 5.13, as quais contêm: o tamanho da população inicial, o número de gerações e o conjunto de feixes correspondentes a cada; os desvios excedentes e faltantes dos OAR, p_i e n_i , para $i = 3, \dots, 5$; os desvios excedentes e faltantes do tumor, respectivamente, p_t e n_t ; o valor da função objetivo (f_o) e o tempo computacional total (tempo), em minutos, que a mateheurística levou para resolver o modelo e encontrar o melhor conjunto de feixes sob tais condições. Ademais, em tabelas separadas também estão incluídos os valores de dose atingidos em cada tecido, que corresponde a dose média depositada em todos os pontos da matriz que corresponde a estas regiões. Para análise, utilizou-se a porcentagem do volume de cada tecido presente na imagem em relação à dose absorvida por eles, a qual é dada o nome de Histograma de Dose Volume (DVH), que foi apresentado para o melhor resultado obtido no trabalho, ou seja, a combinação que gerou o menor valor de f_o .

Cumprе ressaltar que os valores dos tempos totais que a mateheurística resolveu o modelo e encontrar os melhores conjuntos de feixes estão presentes na Tabela 5.2. Enquanto que os valores dos tempos nas Tabelas 5.4, 5.6, 5.8, 5.10 e 5.12 correspondem apenas a resolução do problema de fluência de dose através do MPI. Assim como foi detalhado na Seção 4.2, o AG inicialmente percorreu todas as suas etapas para determinar os 4 melhores conjuntos de feixes e suas variáveis correspondentes, isto é, com a Combinação 1 de pesos e $\alpha = 0.5$. Uma vez determinados, os 4 conjuntos foram utilizados diretamente no Modelo (4.1) - (4.16) com as Combinações 2 e 3 de pesos e, por fim, as 3 combinações foram avaliadas para o Caso 2 ($\alpha = 0, 3$), a fim de encontrar novos desvios e valores médios de

dose que as diferentes combinações de pesos levaram o algoritmo a determinar. Por fim, na Tabela 5.14, será apresentada a estatística do trabalho a fim de avaliar a precisão da metaheurística e a homogeneidade dos resultados obtidos através dela.

Os valores de referência (dose prescrita e limites de dose) que são utilizados no Modelo (4.1) - (4.16) são apresentados na Tabela 5.1:

Tabela 5.1: Valores de doses prescritas para o tumor e limites de dose para OAR.

<i>Tecido</i>	<i>Tumor</i>	<i>CUB_b</i>	<i>CUB_r</i>	<i>CUB_f</i>
<i>Dose[Gy]</i>	56,0	41,8	38,0	24,0

5.1 Caso 1 - $\alpha = 0.5$

Nas Tabelas 5.2 e 5.3 estão expressos os resultados que foram obtidos a partir da primeira configuração de pesos ($u_1 = 0,2$, $v_2 = 0,2$, $v_3 = 0,2$, $v_4 = 0,2$ e $v_5 = 0,2$). A partir da Tabela 5.2 é possível observar que a população que possui 20 conjuntos de feixes iniciais em 20 gerações (ângulos $[7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ]$), obteve o menor valor de fo , assim como na Tabela 5.2 para a mesma distribuição de pesos. Ou seja, à medida que aumentou-se o número de gerações, houve uma diminuição no valor da fo . Para esta combinação de pesos nenhum conjunto de feixes atingiu desvio positivo menor que o negativo, no entanto, é o que se espera para a região tumoral, pois o foco é maximizar a dose nesta região. O menor tempo de processamento foi atingido para uma população de 8 conjuntos de feixes iniciais em 10 gerações e o maior para uma população de 10 conjuntos de feixes iniciais para 20 gerações.

Tabela 5.2: Resultados obtidos com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 1: $u_1 = 0,2$, $v_2 = 0,2$, $v_3 = 0,2$, $v_4 = 0,2$ e $v_5 = 0,2$.

População	8		10	
	10	20	10	20
Conjunto	$73^\circ, 87^\circ, 146^\circ, 157^\circ$	$21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ$	$10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ$	$7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ$
fo [Gy]	11289,4	10013,8	11632,9	10764,1
p_t [Gy]	9842,9	7158,2	11718,6	8607,4
n_t [Gy]	48691,1	46994,1	55826,8	53524,9
p_3 [Gy]	27693,6	31065,8	31065,8	26334,3
n_3 [Gy]	76977,3	107236,3	100872,5	117029,4
p_5 [Gy]	5540,4	16576,5	12605,6	14723,8
n_5 [Gy]	383,4	3861,8	4701,0	731,1

p_4 [Gy]	1472,9	2232,8	3534,0	1875,3
n_4 [Gy]	205139,9	259271,7	188946,0	225722,8
$tempo$ [min]	934,9	1885,2	1426,2	2474,1

A Tabela 5.3 mostra que o valor de dose encontrado para a região tumoral foi muito próximo do valor prescrito e para OAR muito próximos dos limites de dose.

Tabela 5.3: Valores médios de dose obtidos com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 1: $u_1 = 0,2$, $v_2 = 0,2$, $v_3 = 0,2$, $v_4 = 0,2$ e $v_5 = 0,2$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
tumor [Gy]	55,7	55,7	55,6	55,5
reto [Gy]	41,3	38,1	39,0	41,2
bexiga [Gy]	38,5	33,9	34,7	34,7
fêmur [Gy]	38,4	35,8	34,5	35,7

Nas Tabelas 5.4 e 5.5 os resultados foram obtidos levando-se em conta a segunda combinação de pesos ($u_1 = 0,35$, $v_2 = 0,35$, $v_3 = 0,1$, $v_4 = 0,1$ e $v_5 = 0,1$).

A Tabela 5.4 mostra que o menor valor de f_o foi obtido para uma população de 8 conjuntos de feixes iniciais em 20 gerações (ângulos $[21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ]$). Novamente o desvio positivo de dose obtido para a região tumoral foi menor que o negativo, além disso, com exceção do reto, todos os OAR atingiram desvios de dose positivos menores que os negativos. Portanto, esta combinação de pesos permitiu encontrar uma distribuição de dose aceitável, apesar de aumentar o desvio positivo de dose no reto.

Tabela 5.4: Resultados obtidos com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 2: $u_1 = 0,35$, $v_2 = 0,35$, $v_3 = 0,1$, $v_4 = 0,1$ e $v_5 = 0,1$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
Conjunto	$73^\circ, 87^\circ, 146^\circ, 157^\circ$	$21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ$	$10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ$	$7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ$
f_o [Gy]	9687,7	9096,9	9720,7	9552,5
p_t [Gy]	6948,1	7482,0	7787,3	7487,7
n_t [Gy]	19020,9	18264,4	18065,9	18116,4
p_3 [Gy]	53239,2	43512,9	45910,7	44649,2
n_3 [Gy]	135445,2	114740,3	127191,1	129818,4
p_5 [Gy]	1312,9	9478,4	7293,5	2511,6

n_5 [Gy]	55,0	661,5	271,9	3,9
p_4 [Gy]	1634,9	3831,9	9355,3	4973,4
n_4 [Gy]	228372,6	248925,1	231837,5	219166,0
<i>tempo</i> [min]	13,5	10,5	9,9	13,3

Na Tabela 5.5 pode-se verificar que a dose atingida na região da bexiga foi menor que o limite de dose, enquanto que a dose atingida no tumor foi muito próxima da dose prescrita para esta região. Também é possível verificar que utilizando a combinação de pesos que prioriza a região tumoral foi obtido um aumento geral de dose nos tecidos. Desta forma, verifica-se que em ambos os casos a segunda combinação de pesos aumentou os valores de dose absorvida nos tecidos como um todo, mas atingiu valores de dose mais aceitáveis no tecido tumoral e na bexiga.

Tabela 5.5: Valores médios de dose obtidos com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 2: $u_1 = 0,35$, $v_2 = 0,35$, $v_3 = 0,1$, $v_4 = 0,1$ e $v_5 = 0,1$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
tumor [Gy]	55,9	55,9	55,9	55,9
reto [Gy]	47,8	48,4	50,2	48,4
bexiga [Gy]	39,1	38,8	38,7	39,1
fêmur [Gy]	34,8	39,6	38,8	35,7

As Tabelas 5.6 e 5.7 expressam os resultados obtidos para a terceira combinação de pesos ($u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$).

Na Tabela 5.6 é possível observar que o menor valor de f_o foi obtido para uma população de 10 conjuntos de feixes iniciais em 20 gerações (ângulos $[7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ]$). Este resultado encontrado ocorreu conforme o esperado, pois o AG realizou a maior quantidade de iterações e isto favoreceu o aumento da busca que o algoritmo realizou. Além disso, este valor de f_o foi o menor encontrado em ambos os casos para todas as combinações de pesos. Verifica-se também que para a população composta por 10 conjuntos de feixes, para 10 gerações (ângulos $[10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ]$) foi a única que, para todos os OAR, os desvios positivos encontrados foram menores que os negativos. Desta mesma forma, os desvios obtidos para a região tumoral também foram menores. No entanto, as outras gerações ainda apresentaram desvio positivo de dose maior somente no reto. Ou seja, à medida que aumentou-se o tamanho da população inicial os desvios positivos foram minimizados o que contribuiu para uma distribuição de dose mais perto do esperado.

Tabela 5.6: Resultados obtidos com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 3: $u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
Conjunto	$73^\circ, 87^\circ, 146^\circ, 157^\circ$	$21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ$	$10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ$	$7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ$
fo [Gy]	3971,8	3874,4	4278,0	3735,8
pt [Gy]	9299,0	7275,6	9250,3	8611,0
nt [Gy]	124662,1	131241,9	144571,2	53526,6
p_3 [Gy]	17488,3	16039,4	12353,1	26324,3
n_3 [Gy]	110917,4	104439,6	91839,9	117032,9
p_5 [Gy]	13185,3	12015,9	4831,3	4307,7
n_5 [Gy]	8742,0	4772,6	5586,8	736,6
p_4 [Gy]	11,4	288,5	520,2	1874,0
n_4 [Gy]	242677,8	244395,0	231837,5	225753,7
$tempo$ [min]	10,1	12,6	9,9	12,6

De acordo com a Tabela 5.7 os valores médios de dose obtidos para a região tumoral foram muito próximos dos limites de dose, da mesma forma como ocorreu para OAR. Além disso, também é possível observar que OAR foram poupados de uma forma geral enquanto a região tumoral atingiu o valor de dose prescrita. E apesar de o reto e fêmur terem atingido um valor um pouco acima dos limites de dose, ainda estão dentro da tolerância. Então, priorizando OAR obtém-se uma boa distribuição de dose

Tabela 5.7: Valores médios de dose obtidos com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 3: $u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
tumor [Gy]	54,5	54,5	54,3	55,5
reto [Gy]	28,8	30,0	31,8	41,2
bexiga [Gy]	29,3	30,1	32,1	34,4
fêmur [Gy]	26,0	29,4	29,9	31,6

5.2 Caso 2 - $\alpha = 0,3$

As Tabelas 5.8 e 5.9 apresentam os resultados obtidos utilizando a primeira configuração de pesos ($u_1 = 0,2$, $v_2 = 0,2$, $v_3 = 0,2$, $v_4 = 0,2$ e $v_5 = 0,2$), em que é possível observar que o menor valor de fo foi encontrado por uma população de composta de 8 conjuntos de feixes iniciais em 20 gerações (ângulos $[21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ]$). Verifica-se também que com exceção do fêmur todos os OAR obtiveram desvios positivos menores que os negativos. Desta mesma forma, os desvios obtidos para a região tumoral também foram menores. Ou seja, à medida que aumentou-se o tamanho da população inicial os desvios positivos foram minimizados o que contribuiu para uma distribuição de dose mais perto do esperado.

Tabela 5.8: Resultados obtidos com $\alpha = 0,3$ para a Combinação 1: $u_1 = 0,2$, $v_2 = 0,2$, $v_3 = 0,2$, $v_4 = 0,2$ e $v_5 = 0,2$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
Conjunto	$73^\circ, 87^\circ, 146^\circ, 157^\circ$	$21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ$	$10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ$	$7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ$
fo [Gy]	14705,2	14016,4	15530,0	15067,2
p_t [Gy]	8089,2	7161,4	7802,1	11492,5
n_t [Gy]	56415,1	46992,1	50318,7	130882,5
p_3 [Gy]	22667,7	27300,9	27193,8	10629,6
n_3 [Gy]	125559,0	107264,2	123738,1	98840,8
p_5 [Gy]	6251,8	16590,0	11191,4	6457,1
n_5 [Gy]	1695,0	3860,8	3916,4	3634,6
p_4 [Gy]	421,0	2235,1	4730,8	144,6
n_4 [Gy]	235439,9	259266,3	239651,6	243813,1
$tempo$ [min]	13,0	12,6	11,7	11,0

Os resultados da Tabela 5.9 mostram que o valor de dose média atingido na região tumoral foi muito próximo da dose prescrita para esta região. Para OAR, no entanto, estes valores de dose foram abaixo do limite de dose máxima na bexiga e muito próximos nos demais. Desta forma, é possível observar que o modelo com pesos igualmente distribuídos atingiu as doses prescritas na região tumoral e, apesar das doses atingidas no fêmur serem levemente superiores, ainda estão dentro do esperado.

Tabela 5.9: Valores médios de dose obtidos com $\alpha = 0,3$ para a Combinação 1: $u_1 = 0,2$, $v_2 = 0,2$, $v_3 = 0,2$, $v_4 = 0,2$ e $v_5 = 0,2$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
tumor [Gy]	55,3	55,7	55,5	54,3
reto [Gy]	36,0	38,1	40,9	33,2
bexiga [Gy]	32,9	33,9	33,7	31,5
fêmur [Gy]	28,6	35,8	33,3	28,2

Os dados presentes nas Tabelas 5.10 e 5.11 foram obtidos a partir da segunda combinação de pesos ($u_1 = 0,35$, $v_2 = 0,35$, $v_3 = 0,1$, $v_4 = 0,1$ e $v_5 = 0,1$).

A Tabela 5.10 mostra que o menor valor de f_o é encontrado para uma população de 8 conjuntos de feixes iniciais em 20 gerações (ângulos $[21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ]$), assim como apresentado na Tabela 5.8. Verificou-se também que a população de 10 conjuntos de feixes iniciais em 20 gerações (ângulos $[7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ]$), atingiu em todos OAR desvios positivos menores que os negativos, com exceção do reto. A região tumoral também atingiu desvios positivos menores que os negativos. Isso mostra que quando priorizou-se a região tumoral o desvio positivo de dose obtido para o reto foi maior devido a sua proximidade com o tumor.

Tabela 5.10: Resultados obtidos com $\alpha = 0,3$ para a Combinação 2: $u_1 = 0,35$, $v_2 = 0,35$, $v_3 = 0,1$, $v_4 = 0,1$ e $v_5 = 0,1$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
Conjunto	$73^\circ, 87^\circ, 146^\circ, 157^\circ$	$21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ$	$10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ$	$7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ$
f_o [Gy]	13561,1	12733,6	13607,2	13371,7
p_t [Gy]	6947,9	7479,1	7792,4	7486,4
n_t [Gy]	19021,0	18273,5	18058,5	18119,3
p_3 [Gy]	53235,1	43513,1	45915,1	44648,2
n_3 [Gy]	135447,6	114721,6	127221,6	129800,6
p_5 [Gy]	1312,6	9484,2	7274,5	2512,6
n_5 [Gy]	55,0	663,2	268,6	3,9
p_4 [Gy]	1635,1	3828,4	9338,2	4974,3
n_4 [Gy]	228359,0	48934,0	31778,8	219177,9
$tempo$ [min]	11,2	10,7	12,1	12,4

Na Tabela 5.11 é possível observar que para OAR o único valor de dose média que está abaixo do valor prescrito é aquela depositada na bexiga. Apesar disso, o valor obtido para a região tumoral se encontra muito próximo do valor prescrito. Ou seja, utilizando-se a combinação de pesos que prioriza a região tumoral, verifica-se que a distribuição de dose obtida foi mais próxima do esperado para esta região, apesar do aumento de uma forma geral, conforme o esperado.

Tabela 5.11: Valores médios de dose obtidos com $\alpha = 0,3$ para a Combinação 2: $u_1 = 0,35$, $v_2 = 0,35$, $v_3 = 0,1$, $v_4 = 0,1$ e $v_5 = 0,1$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
tumor [Gy]	55,9	55,9	55,9	55,9
reto [Gy]	47,8	48,5	50,2	48,4
bexiga [Gy]	39,1	38,8	38,7	39,1
fêmur [Gy]	34,8	39,6	38,8	35,7

Os dados apresentados nas Tabelas 5.12 e 5.13 foram obtidos a partir da terceira combinação de pesos ($u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$).

Na Tabela 5.12 é possível notar que o menor valor de f_o foi encontrado por uma população de 8 conjuntos de feixes iniciais em 10 gerações (ângulos $[73^\circ, 87^\circ, 146^\circ, 157^\circ]$). Assim como na Tabela 5.8, o conjunto de ângulos $[10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ]$ encontrado foi o único em que os desvios positivos em OAR foram menores que os negativos, da mesma forma como ocorreu para os desvios positivos da região tumoral. Além disso, os outros conjuntos de ângulos atingiram desvios positivos menores para todos OAR, com exceção do reto; ou seja, são atingidos resultados mais próximos do esperado quando se prioriza OAR.

Tabela 5.12: Resultados obtidos com $\alpha = 0,3$ para a Combinação 3: $u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
Conjunto	$73^\circ, 87^\circ, 146^\circ, 157^\circ$	$21^\circ, 82^\circ, 152^\circ, 154^\circ$	$10^\circ, 30^\circ, 161^\circ, 164^\circ$	$7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ$
f_o [Gy]	5228,4	5422,5	5986,5	5558,5
p_t [Gy]	9297,1	7273,1	9285,1	11545,7
n_t [Gy]	124657,1	131222,1	144459,7	130779,9
p_3 [Gy]	17518,3	16047,6	12318,0	10641,0
n_3 [Gy]	110930,4	104494,0	91792,6	98827,7

p_5 [Gy]	13186,9	12050,2	4795,7	6408,4
n_5 [Gy]	8740,6	4788,1	5566,9	3619,2
p_4 [Gy]	11,4	290,1	529,8	144,6
n_4 [Gy]	242673,3	261785,0	244521,6	243843,9
<i>tempo</i> [min]	13,3	12,7	10,8	11,9

A Tabela 5.13 mostra que para a região tumoral o valor de dose obtido, novamente, foi muito próximo do que o valor de dose prescrita para qualquer população, independentemente do número de gerações. Desta mesma forma os valores médios de dose obtidos para os OAR também foram abaixo dos limites de dose para estas regiões, com exceção do fêmur, que obteve um valor próximo.

Tabela 5.13: Valores médios de dose obtidos com $\alpha = 0,3$ para a Combinação 3: $u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$.

População	8		10	
Gerações	10	20	10	20
tumor [Gy]	54,5	54,5	54,3	54,3
reto [Gy]	28,8	30,0	31,9	33,2
bexiga [Gy]	29,3	30,1	32,1	31,5
fêmur [Gy]	26,0	29,4	29,9	28,2

De um modo geral, através do AG busca-se melhorar a distribuição de dose nos tecidos, obtidos em cada geração ou através do número de populações iniciais, avaliando a qualidade do resultado através da otimização do valor absoluto da fo . Desta forma, conclui-se que os dados presentes nas Tabelas 5.6 e 5.7 foram mais condizentes com o esperado, pois, além de expressarem o menor valor de fo obtido, uma vez que este foi o método utilizado para a avaliação dos resultados, também mostram uma baixa taxa de dose nos OAR. Este valor foi obtido com uma população inicial de 10 conjuntos de feixes em 20 gerações, com $\alpha = 0,5$ para a combinação $v_5 = 0,3$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$, $u_1 = 0,05$ e $v_2 = 0,05$, que corresponde ao conjunto de feixes $[7^\circ, 53^\circ, 160^\circ, 171^\circ]$.

Portanto, conclui-se que o melhor resultado foi obtido a partir do máximo número de gerações e de população inicial, o que mostra que a cada iteração da mateheurística resultados melhores foram encontrados. Além de que diferentes valores de desvios e de fo foram obtidos à medida que a combinação de pesos foi alterada, o que evidencia a dependência do AG com relação aos pesos definidos no modelo.

Cumpramos ressaltar que foi observado que para cada *voxel*¹ a restrição $p_i \times n_i = 0$ ocorre, pois não é possível que a dose ultrapasse superiormente e inferiormente o limite. Ou seja, considerando cada voxel da imagem individualmente um desses desvios é obrigatoriamente zero.

A Figura 5.1 refere-se ao DVH obtido com o melhor resultado otimizado, aonde é possível notar que há uma alta entrega de dose no tumor, enquanto preserva os OAR o tanto quanto o possível.

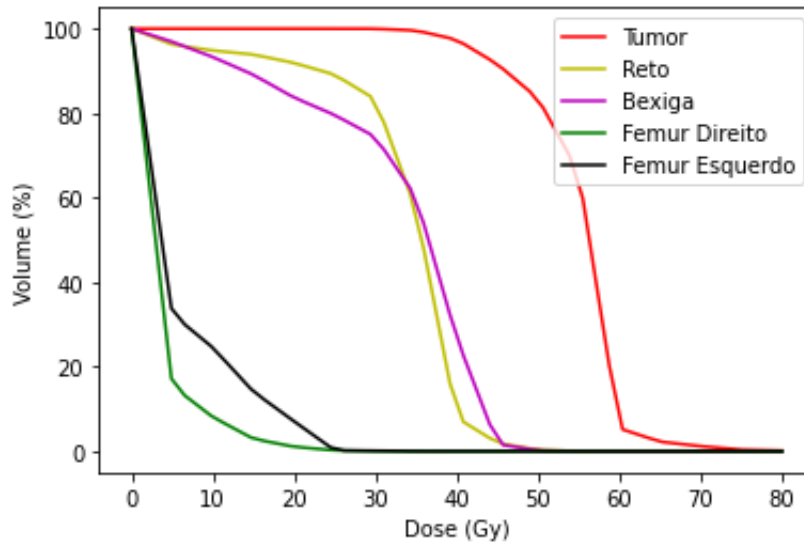


Figura 5.1: Gráfico de DVH obtido com a melhor distribuição de dose obtida com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 3: $v_5 = 0,3$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$, $u_1 = 0,05$ e $v_2 = 0,05$.

Verifica-se que o reto e a bexiga obtiveram valores de dose maiores que os valores de dose de ambos os fêmures, mas ainda assim abaixo dos valores de dose atingidos na região tumoral e de seus limites de dose. A diferença entre o perfil de dose entre os OAR ocorreu, principalmente, pois a bexiga e o reto estão mais próximos da região tumoral do que ambos os fêmures. Vale ressaltar que em alguns casos existem *voxel* que são compartilhados entre o tecido crítico e o tecido tumoral, desta forma, preservar totalmente estas regiões se torna inviável ou eleva muito o nível de complexidade do planejamento no âmbito da IMRT. Apesar disso, de acordo com a Tabela 5.13, os valores de dose atingidos estão dentro dos limites de dose prescritos, mostrando a eficácia do modelo e dos métodos aplicados.

A eficiência da mateheurística foi analisada em relação a sua precisão e acurácia, de modo que tal análise foi feita considerando o Caso 1 ($\alpha = 0,5$) para a combinação 3 de pesos ($u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$); estes valores foram escolhidos para esta avaliação estatística pois o menor valor de f_0 foi obtido para este caso com esta combinação. Desta forma, a mateheurística foi repetida por 10 vezes consecutivas para uma população inicial de 10 conjuntos de feixes em 10 gerações, e foram obtidos os

¹É a menor unidade tridimensional em uma imagem e sua dimensão corresponde a menor unidade de imagem; relaciona-se com a definição da imagem tomográfica [45].

valores da função objetivo, valores médios de dose em cada tecido e os tempos totais que a metaheurística levou para resolver o modelo. Para esta análise foram observados a média (μ), desvio padrão (σ) e o coeficiente de variação (CV)¹ (Tabela 5.14) destes resultados.

A partir da Tabela 5.14 é possível observar que, assim como exposto na Tabela 5.7, o valor médio de dose no tumor foi muito próximo do valor prescrito, além de que os valores de dose obtidos para reto e bexiga foram bem abaixo de seus limites de dose e muito próximos dos valores apresentados na Tabela 5.7, para uma população inicial de 10 conjuntos de feixes em 10 gerações. O valor médio de dose atingido no fêmur para as 10 repetições também foi muito próximo do valor apresentado na Tabela 5.7 e dos limites de dose.

Tabela 5.14: Estatística de 10 repetições consecutivas com $\alpha = 0,5$ para a Combinação 3: $u_1 = 0,05$, $v_2 = 0,05$, $v_3 = 0,3$, $v_4 = 0,3$ e $v_5 = 0,3$.

	μ	σ	$CV(\%)$
fo [Gy]	4249.0	404.7	9,5
tumor [Gy]	53.7	0.7	1,4
reto [Gy]	31.5	1.1	3,6
bexiga [Gy]	30.7	2.2	7,4
femur [Gy]	29.9	3.0	10,0
tempo [min]	1320.3	92.2	6,9

O valor médio da função objetivo obtido para estas 10 repetições também foi muito próximo do valor apresentado na Tabela 5.7. O tempo médio, no entanto, foi comparado com aquele mostrado na Tabela 5.2, pois, assim como detalhado anteriormente, os valores dos tempos totais que a metaheurística levou para resolver o modelo e encontrar os melhores conjuntos de feixes estão presentes naquela Tabela.

Analisando os resultados obtidos através das 10 repetições observou-se que os valores da função objetivo, valores médios de dose e o tempo total apresentaram-se homogêneos uma vez que, os valores de CV encontrados são menores ou iguais a 10%, o que mostra que a metaheurística é robusta.

¹ $CV = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$.

6 CONCLUSÕES

Métodos de otimização que auxiliem no planejamento são importantes para o bom prognóstico do paciente, uma vez que são determinantes para que o tumor receba a dose prescrita, enquanto as regiões de tecidos saudáveis sejam poupadas ao máximo. Nessas circunstâncias, este trabalho propôs um modelo de GP com uma metodologia de resolução diferente do que anteriormente havia sido estudada para este mesmo modelo. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi propor um modelo que contempla, além da distribuição de dose, a escolha de feixes, através do desenvolvimento de uma metaheurística, em que a metaheurística AG foi utilizada para a escolha do melhor conjunto de feixes, e o MPI para a fluência de dose.

Os resultados obtidos mostraram que o modelo apresentado foi eficaz no cálculo da fluência de dose, pois maximizou a dose de radiação na região tumoral e poupou nos OAR, inclusive, para diferentes combinações de pesos. Portanto, o modelo de GP provou ser um aliado do planejamento de radioterapia uma vez que otimizou o problema de entrega de dose, combinando-o com a escolha de feixes. Além disso, os resultados obtidos através da metaheurística mostraram que este método é robusto, pois apresentou baixo coeficiente de variação e que, possivelmente, contribuiria para a erradicação do tumor.

Como perspectivas futuras ainda podem ser feitas análises mais acuradas quanto a escolha dos pesos, pois ficou claro que a escolha dos pesos influenciou nos resultados encontrados pelo AG. Ademais, ainda é conveniente avaliar este modelo de um modo diferente do proposto atualmente, em que o valor da f_0 foi o principal fator para a escolha do melhor conjunto de feixes.

Referências Bibliográficas

- [1] Organização Mundial da Saúde, “Oms e iarc lançam relatórios globais sobre o câncer.” <https://www.inca.gov.br/noticias/oms-e-iarc-lancam-relatorios-globais-sobre-o-cancer.>, "Acessado em 06 de setembro de 2021".
- [2] Instituto Nacional do Câncer, “Brasil terá 625 mil novos casos de câncer a cada ano do triênio 2020-2022.” <https://www.inca.gov.br/noticias/brasil-tera-625-mil-novos-casos-de-cancer-cada-ano-do-trienio-2020-2022.>, "Acessado em 15 de setembro de 2020".
- [3] F. Bray, J. Lortet-Tieulent, J. Ferlay, D. Forman, and A. Auvinen, “Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 european countries: an overview,” *European journal of cancer*, vol. 46, no. 17, pp. 3040–3052, 2010.
- [4] M. M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent, E. Ward, J. Ferlay, O. Brawley, and F. Bray, “International variation in prostate cancer incidence and mortality rates,” *European urology*, vol. 61, no. 6, pp. 1079–1092, 2012.
- [5] A. G. Waks and E. P. Winer, “Breast cancer treatment: a review,” *Jama*, vol. 321, no. 3, pp. 288–300, 2019.
- [6] S. K. Bechis, P. R. Carroll, and M. R. Cooperberg, “Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 2, p. 235, 2011.
- [7] N. O. Sawada, A. M. Dias, and M. M. F. Zago, “O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço,” *Revista Brasileira de cancerologia*, vol. 52, no. 4, pp. 323–329, 2006.
- [8] L. H. R. B. d. Almeida, Y. B. A. d. S. Pereira, and T. A. d. Oliveira, “Radioterapia: percepção de mulheres com câncer cérvico-uterino,” *Revista Brasileira de Enfermagem*, vol. 61, pp. 482–487, 2008.
- [9] M. Guckenberger and M. Flentje, “Intensity-modulated radiotherapy (imrt) of localized prostate cancer,” *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 183, no. 2, pp. 57–62, 2007.

- [10] Y. Iwata, T. Fujimoto, S. Matsuba, T. Fujita, S. Sato, T. Furukawa, Y. Hara, K. Mizushima, Y. Saraya, R. Tansho, *et al.*, “Beam commissioning of a superconducting rotating-gantry for carbon-ion radiotherapy,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 834, pp. 71–80, 2016.
- [11] A. Van Esch, J. Bohsung, P. Sorvari, M. Tenhunen, M. Paiusco, M. Iori, P. Engström, H. Nyström, and D. P. Huyskens, “Acceptance tests and quality control (qc) procedures for the clinical implementation of intensity modulated radiotherapy (imrt) using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments,” *Radiotherapy and oncology*, vol. 65, no. 1, pp. 53–70, 2002.
- [12] C.-L. Tsai, J.-K. Wu, H.-L. Chao, Y.-C. Tsai, and J. C.-H. Cheng, “Treatment and dosimetric advantages between vmat, imrt, and helical tomotherapy in prostate cancer,” *Medical Dosimetry*, vol. 36, no. 3, pp. 264–271, 2011.
- [13] C. Wu, R. Jeraj, G. H. Olivera, and T. R. Mackie, “Re-optimization in adaptive radiotherapy,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 47, no. 17, p. 3181, 2002.
- [14] C. Cotrutz, M. Lahanas, C. Kappas, and D. Baltas, “A multiobjective gradient-based dose optimization algorithm for external beam conformal radiotherapy,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 46, no. 8, p. 2161, 2001.
- [15] A. Holder, “Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods,” *Health care management science*, vol. 6, no. 1, pp. 5–16, 2003.
- [16] U. S. Silva, “Modelos de programação por metas aplicados ao planejamento de radioterapia com o auxílio de imagem,” 2021.
- [17] D. E. Citrin, “Recent developments in radiotherapy,” *New England journal of medicine*, vol. 377, no. 11, pp. 1065–1075, 2017.
- [18] K. Cheung, “Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments,” *Biomed Imaging Interv J*, vol. 2, no. 1, p. e19, 2006.
- [19] C. Chargari, E. Deutsch, P. Blanchard, S. Gouy, H. Martelli, F. Guérin, I. Dumas, A. Bossi, P. Morice, A. N. Viswanathan, *et al.*, “Brachytherapy: An overview for clinicians,” *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 69, no. 5, pp. 386–401, 2019.
- [20] Elekta, “Digital accelerator for advanced igrt.” <https://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-delivery-systems/elekta-synergy>., "Acessado em 06 de setembro de 2021".
- [21] F.-M. Fang, W.-L. Tsai, H.-C. Chen, H.-C. Hsu, C.-Y. Hsiung, C.-Y. Chien, and S.-F. Ko, “Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of

- life of patients with nasopharyngeal carcinoma: comparisons of four radiotherapy techniques,” *Cancer*, vol. 109, no. 2, pp. 313–321, 2007.
- [22] G. Luxton, S. L. Hancock, and A. L. Boyer, “Dosimetry and radiobiologic model comparison of imrt and 3d conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 59, no. 1, pp. 267–284, 2004.
- [23] A. Zanini, E. Durisi, F. Fasolo, C. Ongaro, L. Visca, U. Nastasi, K. Burn, G. Scielzo, J.-O. Adler, J. Annand, *et al.*, “Monte carlo simulation of the photoneutron field in linac radiotherapy treatments with different collimation systems,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 49, no. 4, p. 571, 2004.
- [24] J. M. Galvin, A. R. Smith, and B. Lally, “Characterization of a multileaf collimator system,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 25, no. 2, pp. 181–192, 1993.
- [25] T. J. Jordan and P. C. Williams, “The design and performance characteristics of a multileaf collimator,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 39, no. 2, p. 231, 1994.
- [26] M. Lambrecht, D. Nevens, and S. Nuyts, “Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3d conformal radiotherapy,” *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 189, no. 3, pp. 223–229, 2013.
- [27] ICRU, “The international commission on radiation units and measurements,” *Journal of the ICRU*, vol. 10, no. 1, pp. 1217–1226, 2010.
- [28] A. V. Chvetsov and S. L. Paige, “The influence of ct image noise on proton range calculation in radiotherapy planning,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 55, no. 6, p. N141, 2010.
- [29] M. E. Ramos, “Definição do volume de planejamento do alvo (ptv) e seu efeito na radioterapia,” *Universidade de são Paulo*, 2017.
- [30] J. Rosenhead and C. Thunhurst, “A materialist analysis of operational research,” *Journal of the Operational Research Society*, vol. 33, no. 2, pp. 111–122, 1982.
- [31] H. A. Taha, “Pesquisa operacional,” in *Pesquisa Operacional 8^a Ed*, pp. 1–2, 2008.
- [32] J. FREITAS, D. Jones, E. Pinto, U. D. SILVA, H. Florentino, R. D. OLIVEIRA, and D. Cantane, “Um modelo de programação por metas estendido para o planejamento de radioterapia,” *TEMA (São Carlos)*, vol. 20, pp. 277–294, 2019.

- [33] M. Arenas-Parra, A. Bilbao-Terol, B. Pérez-Gladish, and M. V. Rodríguez-Uría, “A new approach of romero’s extended lexicographic goal programming: fuzzy extended lexicographic goal programming,” *Soft Computing*, vol. 14, no. 11, pp. 1217–1226, 2010.
- [34] S. M. Lee and D. L. Olson, “Goal programming,” in *Multicriteria decision making*, pp. 203–235, Springer, 1999.
- [35] D. Jones, M. Tamiz, *et al.*, *Practical goal programming*, vol. 141. Springer, 2010.
- [36] K. S. Lee and Z. W. Geem, “A new meta-heuristic algorithm for continuous engineering optimization: harmony search theory and practice,” *Computer methods in applied mechanics and engineering*, vol. 194, no. 36-38, pp. 3902–3933, 2005.
- [37] B. Mamalis and M. Perlitis, “Hybrid parallelization of standard full tableau simplex method with mpi and openmp,” in *Proceedings of the 18th Panhellenic Conference on Informatics*, pp. 1–6, 2014.
- [38] J. Liu, B. Chandrasekaran, J. Wu, W. Jiang, S. Kini, W. Yu, D. Buntinas, P. Wyckoff, and D. K. Panda, “Performance comparison of mpi implementations over infiniband, myrinet and quadrics,” in *Proceedings of the 2003 ACM/IEEE conference on Supercomputing*, p. 58, 2003.
- [39] Z. W. Geem, J. H. Kim, and G. V. Loganathan, “A new heuristic optimization algorithm: harmony search,” *simulation*, vol. 76, no. 2, pp. 60–68, 2001.
- [40] L. Jourdan, M. Basseur, and E.-G. Talbi, “Hybridizing exact methods and metaheuristics: A taxonomy,” *European Journal of Operational Research*, vol. 199, no. 3, pp. 620–629, 2009.
- [41] S. Mirjalili, “Genetic algorithm,” in *Evolutionary algorithms and neural networks*, pp. 43–55, Springer, 2019.
- [42] C. A. C. Coello, G. B. Lamont, D. A. Van Veldhuizen, *et al.*, *Evolutionary algorithms for solving multi-objective problems*, vol. 5. Springer, 2007.
- [43] S.-C. Wang, “Genetic algorithm,” in *Interdisciplinary computing in java programming*, pp. 101–116, Springer, 2003.
- [44] Massachusetts General Hospital, “Knuth: Computers and typesetting.” <https://gray.mgh.harvard.edu/research/optimization/227-cort.>, "Accessado em 01 de julho de 2021".

-
- [45] M. G. G. Torres, P. S. F. Campos, N. P. N. Segundo, M. Ribeiro, M. Navarro, and I. Crusóe-Rebello, "Avaliação de doses referenciais obtidas com exames de tomografia computadorizada de feixe cônico adquiridos com diferentes tamanhos de voxel," *Dental Press Journal of Orthodontics*, vol. 15, no. 5, pp. 42–43, 2010.