

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 28/02/2026.



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



Análise de Modelos de Programação por Metas Aplicados no Tratamento de Câncer de Cabeça e Pescoço e de Próstata

Richard Castro Júnior

Botucatu-SP
Fevereiro de 2024

Richard Castro Júnior

Análise de Modelos de Programação por Metas Aplicados no Tratamento de Câncer de Cabeça e Pescoço e de Próstata

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biometria.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Daniela Renata Cantane

Botucatu-SP
Fevereiro de 2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Castro Júnior, Richard.

Análise de modelos de programação por metas aplicados
no tratamento de câncer de cabeça e pescoço e de próstata
/ Richard Castro Júnior. - Botucatu, 2024

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

Orientador: Daniela Renata Cantane

Capes: 90194000

1. Radiação Dosimetria. 2. Radioterapia de Intensidade
Modulada. 3. Modelos matemáticos. 4. Câncer - Tratamento.

Palavras-chave: Dosimetria; IMRT; Modelagem matemática;
Otimização.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE RICHARD CASTRO JÚNIOR, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de fevereiro do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) UNESP IBB – Setor de Bioestatística, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de RICHARD CASTRO JÚNIOR, intitulada **Análise de Modelos de Programação por Metas Aplicados no Tratamento de Câncer de Cabeça e Pescoço e de Próstata**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Instituto de Biociências, Prof. Dr. AURELIO RIBEIRO LEITE DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Matemática Aplicada, Estatística e Computação Científica / Universidade Estadual de Campinas, Prof. Dr. ANTONIO ROBERTO BALBO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Matemática / Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Ciências. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE



À vida humana, um tesouro inestimável, mesmo sob a sombra da finitude.

Agradecimentos

A Deus, que me permitiu cooperar em Seus planos. Espero ter feito em um bom trabalho aos Seus olhos. À Virgem Maria, *Thesauriaria gratiarum Domini*, que recebe e ostenta todas as nossas obras diante de seu Filho.

Aos meus pais, porque me amaram e permitiram-me amadurecer e colher os frutos do meu trabalho; a eles, devo a minha vida. Ao meu irmão, que cresceu junto a mim e é uma das pessoas mais determinadas que existem.

A minha noiva, Sandy, meu par, minha dupla, que, durante estes anos, provou seu amor para comigo e aceitou encerrar os seus dias na Terra ao meu lado.

À Prof^a Dr^a Daniela Renata Cantane, que aceitou ser minha orientadora. Foram dias e até noites sendo atenciosa ao meu projeto, sempre cordial e compreensiva comigo. Tive seu apoio de maneira infindável.

A todos os docentes e discentes do Programa de Pós-Graduação em Biometria e aos demais profissionais, que me acolherem no departamento e foram solícitos em minhas necessidades.

A toda minha família: minhas avós e meu avô, meus tios e primos; a minha *família Paraná*, aos meus amigos, em quem encontro a alegria perfeita, a riqueza de inesgotável sabedoria e a assiduidade de suas compainhas.

Aos membros da banca de avaliação, agradeço por aceitarem o convite e por contribuírem com correções e ideias para o trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Quero agradecer pelo incentivo e auxílio que permitiu o seguimento do meu curso.

Minha intenção última está na ciência de Deus.

Santo Alberto Magno

Resumo

A radioterapia é um tratamento que utiliza radiação ionizante para controlar ou eliminar células cancerosas. O desafio consiste em garantir uma distribuição adequada de dose para eliminar efetivamente as células cancerosas e preservar, ao mesmo tempo, o tecido saudável circundante. O planejamento viabiliza a seleção de grupos de feixes de radiação e o cálculo preciso da dose a ser administrada ao paciente, por exemplo. Para atingir esse objetivo, utilizam-se modelos matemáticos que otimizam o planejamento radioterápico, baseando-se em imagens tomográficas para mapear os tumores, simular a distribuição da dose de radiação e estimar os potenciais efeitos no corpo do paciente. Uma abordagem baseada em metas pode ser eficiente e eficaz na tomada de decisão quando envolve múltiplos critérios. Uma das técnicas aplicadas neste trabalho é a programação por metas estendido, que considera a programação por metas por pesos e de Chebyshev. Neste trabalho, essa modelagem foi aplicada ao planejamento de radioterapia, utilizando dados de casos reais de pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço e com câncer de próstata. Na análise dos desvios indesejáveis para os tratamentos de ambos os cânceres, foi possível determinar a programação por metas ponderadas como a mais apropriada para o planejamento do tratamento. No entanto, ajustes foram necessários em todos os planejamentos de tratamento para câncer de próstata a fim de alcançar os objetivos estabelecidos. Duas estratégias foram adotadas: selecionar α próximo a zero e próximo a um e utilizar pesos diferentes que priorizassem desvios específicos. Entre essas estratégias, a abordagem que prioriza desvios demonstrou ser mais eficaz. Foi proposta a metaheurística Busca em Vizinhança Variável para a seleção do conjunto de feixes em um planejamento de radioterapia. A análise da seleção de feixes para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço revelou que o aumento no número de feixes melhora o planejamento, porém o tempo computacional é maior nestes casos. Conclui-se que o modelo investigado demonstrou eficiência nas estratégias de dosagem, permitindo aos médicos e físicos médicos definir o melhor plano de tratamento para cada paciente.

Palavras-chave: Modelagem Matemática, Otimização, Dosimetria, IMRT.

Abstract

Radiotherapy is a treatment that uses ionizing radiation to control or eliminate cancer cells. The challenge is to ensure an adequate dose distribution to eliminate effectively cancer cells while preserving the surrounding healthy tissue. Planning enables the selection of groups of radiation beams and precise calculation of dose to be administered to patient, for example. To achieve this goal, mathematical models are used to optimize radiotherapy's planning, relying on tomographic images to map tumors, simulate distribution of radiation dose, and estimate potential effects on patient's body. A goal-based approach can be efficient and effective in decision-making when multiple criteria are involved. One of the techniques applied in this work is extended goal programming, which considers weighted goal programming and Chebyshev goal programming. In this study, this modeling was applied to radiotherapy planning, using data from real cases of patients diagnosed with head and neck cancer and prostate cancer. In analysis of undesirable deviations for treatments of both cancers, it was possible to determine weighted goal programming as the most suitable for treatment planning. However, adjustments were necessary in all prostate cancer treatment plans to achieve the established objectives. Two strategies were adopted: selecting α close to zero and close to one, and using different weights that prioritized specific deviations. Among these strategies, the approach prioritizing deviations proved to be more effective. Metaheuristic Variable Neighborhood Search was proposed for selection of beam set in a radiotherapy planning. The analysis of beam selection for head and neck cancer treatment revealed that an increase in number of beams enhances planning; however computational time is higher in these cases. It is concluded that investigated model demonstrated efficiency in dosage strategies, allowing physicians and medical physicists to define the best treatment plan for each patient.

Keywords: Mathematical Modeling, Optimization, Dosimetry, IMRT.

Lista de figuras

Figura 1 – (a) Acelerador linear (CEONC, 2021); (b) Diagrama esquemático com os principais componentes - figura traduzida de Podgorsak (2006).	6
Figura 2 – (a) MLC utilizado no tratamento por radiação (PENARANDA, 2021) e (b) Diagrama esquemático (FLOSI, 2011).	6
Figura 3 – Cálculo de dose pela técnica IMRT (CORB RADIOTERAPIA, 2023).	7
Figura 4 – Volumes tumorais. Fonte autoral (baseado em (ICRU, 2010)).	8
Figura 5 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, nas parótidas e nas glândulas submandibulares, respectivamente, do Paciente 1 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	42
Figura 6 – Imagens tomográficas em modo coronal e sagital do Paciente 1.	42
Figura 7 – Visualização da deposição de dose no Paciente 1 por meio de TC em modo coronal e sagital com destaque para estruturas anatômicas e lavagem de dose, para $\alpha = 0,00$, $\alpha = 0,50$ e $\alpha = 1,00$	43
Figura 8 – Histograma de dose-volume do Paciente 1 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$, variando em 0,10, respectivamente.	44
Figura 9 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, nas parótidas e nas glândulas submandibulares, respectivamente, do Paciente 2 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	47
Figura 10 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, nas parótidas e nas glândulas submandibulares, respectivamente, do Paciente 3 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	50
Figura 11 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, nas parótidas e nas glândulas submandibulares, respectivamente, do Paciente 4 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	52
Figura 12 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	55
Figura 13 – Imagens tomográficas em modo axial e coronal do Paciente 1.	55
Figura 14 – Visualização da deposição de dose no Paciente 1 por meio de TC em modo coronal e sagital com destaque para estruturas anatômicas e lavagem de dose, para $\alpha = 0,00$, $\alpha = 0,50$ e $\alpha = 1,00$	56
Figura 15 – Histograma de dose-volume do Paciente 1 para $\alpha = 0,00$, $\alpha = 0,30$, $\alpha = 0,50$ e $\alpha = 1,00$, respectivamente.	57
Figura 16 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 2 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	60

Figura 17 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 3 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	63
Figura 18 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 4 para $0,00 \leq \alpha \leq 1,00$	66
Figura 19 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 0,01$	68
Figura 20 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,99$ e $\alpha = 1,00$	68
Figura 21 – Visualização da deposição de dose no Paciente 1 por meio de TC em modo coronal e sagital com destaque para estruturas anatômicas e lavagem de dose, para $\alpha = 0,01$ e $\alpha = 0,99$	69
Figura 22 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 0,01$	71
Figura 23 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,99$ e $\alpha = 1,00$	71
Figura 24 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 0,01$	74
Figura 25 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,99$ e $\alpha = 1,00$	74
Figura 26 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 0,01$	76
Figura 27 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,99$ e $\alpha = 1,00$	76
Figura 28 – Visualização da deposição de dose no Paciente 1 por meio de TC em modo coronal e sagital com destaque para estruturas anatômicas e lavagem de dose, para $\alpha = 0,00$, com priorização dos desvios n_1, p_3, p_4 e p_5 , e p_6 , respectivamente.	84
Figura 29 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, no tronco cerebral e nas parótidas direita e esquerda, respectivamente, para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 0,01$	101

Figura 30 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, no tronco cerebral e nas parótidas direita e esquerda, respectivamente, para $\alpha = 0,30$ e $\alpha = 0,50$	103
Figura 31 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, no tronco cerebral e nas parótidas direita e esquerda, respectivamente, para $\alpha = 0,99$ e $\alpha = 1,00$	104
Figura 32 – Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na coluna vertebral, no tronco cerebral e nas parótidas direita e esquerda, respectivamente, para conjunto com quatro, cinco e seis feixes, correspondentemente.	106

Lista de tabelas

Tabela 1	– Submatrizes de deposição de dose em tratamento de câncer de cabeça e pescoço.	25
Tabela 2	– Submatrizes de deposição de dose em tratamento de câncer de próstata. . . .	25
Tabela 3	– Submatrizes de deposição de dose em tratamento de câncer de cabeça e pescoço.	26
Tabela 4	– Limites de dose de cada tecido no tratamento de câncer de cabeça e pescoço.	33
Tabela 5	– Limites percentuais de dose absorvida nos diferentes OAR do planejamento do tratamento do câncer de cabeça e pescoço. Fonte: (BISELLO et al., 2022)	34
Tabela 6	– Limites de dose de cada tecido no tratamento de câncer de próstata.	34
Tabela 7	– Limites percentuais de dose absorvida nos diferentes OAR do planejamento do tratamento do câncer de próstata. Fonte: (FREITAS, 2023)	35
Tabela 8	– Limites de dose de cada tecido no tratamento de câncer de cabeça e pescoço.	36
Tabela 9	– Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 0,0272$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 51,2752 minutos.	37
Tabela 10	– Resultados para $\alpha = 0,1$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0021 e tempo computacional igual a 54,7391 minutos.	38
Tabela 11	– Resultados para $\alpha = 0,2$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0041 e tempo computacional igual a 194,2881 minutos.	38
Tabela 12	– Resultados para $\alpha = 0,30$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0062 e tempo computacional igual a 59,1362 minutos.	38
Tabela 13	– Resultados para $\alpha = 0,4$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0083 e tempo computacional igual a 60,3660 minutos.	39
Tabela 14	– Resultados para $\alpha = 0,50$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0010 e tempo computacional igual a 62,5767 minutos.	39
Tabela 15	– Resultados para $\alpha = 0,6$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0012 e tempo computacional igual a 54,0602 minutos.	40
Tabela 16	– Resultados para $\alpha = 0,7$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0014 e tempo computacional igual a 53,4010 minutos.	40
Tabela 17	– Resultados para $\alpha = 0,8$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0017 e tempo computacional igual a 52,4783 minutos.	40
Tabela 18	– Resultados para $\alpha = 0,9$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0019 e tempo computacional igual a 49,1187 minutos.	41
Tabela 19	– Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 0,0208$, valor da função objetivo igual a 0,0208 e tempo computacional igual a 30,5185 minutos.	41
Tabela 20	– Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 356,8915 minutos.	45
Tabela 21	– Resultados para $\alpha = 0,30$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 239,4150 minutos.	46

Tabela 22 – Resultados para $\alpha = 0,50$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 528,1981 minutos.	46
Tabela 23 – Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 25,6025 minutos.	46
Tabela 24 – Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 582,3112 minutos.	48
Tabela 25 – Resultados para $\alpha = 0,30$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 358,4747 minutos.	49
Tabela 26 – Resultados para $\alpha = 0,50$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 450,9790 minutos.	49
Tabela 27 – Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 29,1567 minutos.	49
Tabela 28 – Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 455,6992 minutos.	51
Tabela 29 – Resultados para $\alpha = 0,3$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 1146,6101 minutos.	51
Tabela 30 – Resultados para $\alpha = 0,5$, com $\lambda = -0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 442,4908 minutos.	51
Tabela 31 – Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 0,0000$, valor da função objetivo igual a 0,0000 e tempo computacional igual a 30,2108 minutos.	52
Tabela 32 – Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 7,3801$, valor da função objetivo igual a 0,0032 e tempo computacional igual a 43,5357 minutos.	53
Tabela 33 – Resultados para $\alpha = 0,30$, com $\lambda = 4,9174$, valor da função objetivo igual a 0,1479 e tempo computacional igual a 77,4447 minutos.	54
Tabela 34 – Resultados para $\alpha = 0,50$, com $\lambda = 4,9174$, valor da função objetivo igual a 2,4617 e tempo computacional igual a 195,9283 minutos.	54
Tabela 35 – Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 4,9174$, valor da função objetivo igual a 4,9174 e tempo computacional igual a 34,6172 minutos.	54
Tabela 36 – Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 5,6526$, valor da função objetivo igual a 0,0025 e tempo computacional igual a 149,6663 minutos.	58
Tabela 37 – Resultados para $\alpha = 0,30$, com $\lambda = 3,9550$, valor da função objetivo igual a 1,1896 e tempo computacional igual a 292,0879 minutos.	58
Tabela 38 – Resultados para $\alpha = 0,50$, com $\lambda = 3,9543$, valor da função objetivo igual a 1,9796 e tempo computacional igual a 61,5197 minutos.	58
Tabela 39 – Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 3,9543$, valor da função objetivo igual a 3,9543 e tempo computacional igual a 328,4462 minutos.	59
Tabela 40 – Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 6,1435$, valor da função objetivo igual a 0,0025 e tempo computacional igual a 92,3683 minutos.	61

Tabela 41 – Resultados para $\alpha = 0,30$, com $\lambda = 5,2868$, valor da função objetivo igual a 1,5905 e tempo computacional igual a 359,2575 minutos.	62
Tabela 42 – Resultados para $\alpha = 0,50$, com $\lambda = 5,2868$, valor da função objetivo igual a 2,6466 e tempo computacional igual a 170,0353 minutos.	62
Tabela 43 – Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 5,2868$, valor da função objetivo igual a 5,2868 e tempo computacional igual a 47,3063 minutos.	62
Tabela 44 – Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 2,8677$, valor da função objetivo igual a 0,0014 e tempo computacional igual a 208,1365 minutos.	64
Tabela 45 – Resultados para $\alpha = 0,30$, com $\lambda = 2,1159$, valor da função objetivo igual a 0,6366 e tempo computacional igual a 153,5949 minutos.	64
Tabela 46 – Resultados para $\alpha = 0,50$, com $\lambda = 2,1159$, valor da função objetivo igual a 1,0592 e tempo computacional igual a 151,5800 minutos.	65
Tabela 47 – Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 2,1159$, valor da função objetivo igual a 2,1159 e tempo computacional igual a 45,3920 minutos.	65
Tabela 48 – Resultados para $\alpha = 0,01$, com $\lambda = 5,8077$, valor da função objetivo igual a 0,0629 e tempo computacional igual a 57,8297 minutos.	67
Tabela 49 – Resultados para $\alpha = 0,99$, com $\lambda = 5,7366$, valor da função objetivo igual a 5,6793 e tempo computacional igual a 99,4121 minutos.	67
Tabela 50 – Resultados para $\alpha = 0,01$, com $\lambda = 4,6260$, valor da função objetivo igual a 0,0499 e tempo computacional igual a 49,5220 minutos.	70
Tabela 51 – Resultados para $\alpha = 0,99$, com $\lambda = 4,6131$, valor da função objetivo igual a 4,5670 e tempo computacional igual a 58,0965 minutos.	70
Tabela 52 – Resultados para $\alpha = 0,01$, com $\lambda = 6,2502$, valor da função objetivo igual a 0,0668 e tempo computacional igual a 73,8246 minutos.	73
Tabela 53 – Resultados para $\alpha = 0,99$, com $\lambda = 6,1676$, valor da função objetivo igual a 6,1060 e tempo computacional igual a 173,4324 minutos.	73
Tabela 54 – Resultados para $\alpha = 0,01$, com $\lambda = 2,1305$, valor da função objetivo igual a 0,0230 e tempo computacional igual a 58,5924 minutos.	75
Tabela 55 – Resultados para $\alpha = 0,99$, com $\lambda = 2,1159$, valor da função objetivo igual a 2,0948 e tempo computacional igual a 155,0660 minutos.	75
Tabela 56 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando n_1 , $\lambda = 9,4963$, valor da função objetivo igual a 0,0037 e tempo computacional igual a 42,2647 minutos. . .	78
Tabela 57 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando n_1 , $\lambda = 5,7627$, valor da função objetivo igual a 0,0063 e tempo computacional igual a 65,5881 minutos. . .	78
Tabela 58 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_3 , $\lambda = 10,0750$, valor da função objetivo igual a 0,0031 e tempo computacional igual a 89,9657 minutos. . .	79
Tabela 59 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_3 , $\lambda = 5,3096$, valor da função objetivo igual a 0,0575 e tempo computacional igual a 61,7223 minutos. . .	80

Tabela 60 – Resultados com $\alpha = 0,00$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 5,1748$, valor da função objetivo igual a 0,0023 e tempo computacional igual a 41,9821 minutos. . .	81
Tabela 61 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 3,5002$, valor da função objetivo igual a 0,0378 e tempo computacional igual a 53,3175 minutos. . .	81
Tabela 62 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_6 , $\lambda = 10,3190$, valor da função objetivo igual a 0,0033 e tempo computacional igual a 40,8159 minutos. . .	82
Tabela 63 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_6 , $\lambda = 5,8938$, valor da função objetivo igual a 0,0637 e tempo computacional igual a 240,0218 minutos. .	83
Tabela 64 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando n_1 , $\lambda = 7,9697$, valor da função objetivo igual a 0,0028 e tempo computacional igual a 34,3491 minutos. . .	85
Tabela 65 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando n_1 , $\lambda = 5,0173$, valor da função objetivo igual a 0,0542 e tempo computacional igual a 46,1159 minutos. . .	85
Tabela 66 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_3 , $\lambda = 7,0095$, valor da função objetivo igual a 0,0023 e tempo computacional igual a 34,9011 minutos. . .	86
Tabela 67 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_3 , $\lambda = 3,9016$, valor da função objetivo igual a 0,0421 e tempo computacional igual a 43,5481 minutos. . .	86
Tabela 68 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 3,9575$, valor da função objetivo igual a 0,0017 e tempo computacional igual a 37,9439 minutos. . .	87
Tabela 69 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 2,7769$, valor da função objetivo igual a 0,0299 e tempo computacional igual a 42,0967 minutos. . .	88
Tabela 70 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_6 , $\lambda = 8,6358$, valor da função objetivo igual a 0,0025 e tempo computacional igual a 89,7207 minutos. . .	88
Tabela 71 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_6 , $\lambda = 4,8922$, valor da função objetivo igual a 0,05284 e tempo computacional igual a 133,9899 minutos. .	89
Tabela 72 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando n_1 , $\lambda = 11,0802$, valor da função objetivo igual a 0,0031 e tempo computacional igual a 58,6485 minutos. . .	89
Tabela 73 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando n_1 , $\lambda = 6,9847$, valor da função objetivo igual a 0,0748 e tempo computacional igual a 231,6223 minutos. .	90
Tabela 74 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_3 , $\lambda = 4,7436$, valor da função objetivo igual a 0,0018 e tempo computacional igual a 174,6514 minutos. .	91
Tabela 75 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_3 , $\lambda = 3,7613$, valor da função objetivo igual a 0,0406 e tempo computacional igual a 68,0360 minutos. . .	91
Tabela 76 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 4,2973$, valor da função objetivo igual a 0,0018 e tempo computacional igual a 80,8053 minutos. . .	92
Tabela 77 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 3,7663$, valor da função objetivo igual a 0,0402 e tempo computacional igual a 77,0792 minutos. . .	92
Tabela 78 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_6 , $\lambda = 11,4057$, valor da função objetivo igual a 0,0029 e tempo computacional igual a 107,5310 minutos. .	93

Tabela 79 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_6 , $\lambda = 7,1162$, valor da função objetivo igual a 0,0759 e tempo computacional igual a 76,8594 minutos. . .	94
Tabela 80 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando n_1 , $\lambda = 2,6612$, valor da função objetivo igual a 0,0012 e tempo computacional igual a 79,0265 minutos. . .	95
Tabela 81 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando n_1 , $\lambda = 1,9454$, valor da função objetivo igual a 0,0210 e tempo computacional igual a 228,5132 minutos. .	95
Tabela 82 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_3 , $\lambda = 3,7970$, valor da função objetivo igual a 0,0011 e tempo computacional igual a 108,1015 minutos. .	96
Tabela 83 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_3 , $\lambda = 1,9882$, valor da função objetivo igual a 0,0215 e tempo computacional igual a 66,2762 minutos. . .	97
Tabela 84 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 1,7202$, valor da função objetivo igual a 0,0008 e tempo computacional igual a 221,4582 minutos. .	97
Tabela 85 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_4 e p_5 , $\lambda = 1,2800$, valor da função objetivo igual a 0,0138 e tempo computacional igual a 72,7760 minutos. . .	98
Tabela 86 – Resultados para $\alpha = 0,00$, priorizando p_6 , $\lambda = 3,6013$, valor da função objetivo igual a 0,0012 e tempo computacional igual a 105,4604 minutos. .	98
Tabela 87 – Resultados para $\alpha = 0,01$, priorizando p_6 , $\lambda = 1,9989$, valor da função objetivo igual a 0,0216 e tempo computacional igual a 72,3960 minutos. . .	99
Tabela 88 – Resultados para $\alpha = 0,00$, $\lambda = 1,2367$, valor da função objetivo igual a 0,0002 e tempo computacional igual a 362,0420 minutos.	100
Tabela 89 – Resultados para $\alpha = 0,01$, $\lambda = 0,4502$, valor da função objetivo igual a 0,0057 e tempo computacional igual a 488,4724 minutos.	101
Tabela 90 – Resultados para $\alpha = 0,30$, $\lambda = 0,4422$, valor da função objetivo igual a 0,1337 e tempo computacional igual a 721,0448 minutos.	102
Tabela 91 – Resultados para $\alpha = 0,50$, $\lambda = 0,4421$, valor da função objetivo igual a 0,2218 e tempo computacional igual a 460,9694 minutos.	102
Tabela 92 – Resultados para $\alpha = 0,99$, $\lambda = 0,4415$, valor da função objetivo igual a 0,4371 e tempo computacional igual a 508,5137 minutos.	103
Tabela 93 – Resultados para $\alpha = 1,00$, $\lambda = 0,4415$, valor da função objetivo igual a 0,4415 e tempo computacional igual a 370,7669 minutos.	104
Tabela 94 – Resultados para seleção de quatro feixes, $\alpha = 0,00$, $\lambda = 6,4963$, valor da função objetivo igual a 0,0012 e tempo computacional igual a 210,4860 minutos.	105
Tabela 95 – Resultados para seleção de seis feixes, $\alpha = 0,00$, $\lambda = 1,9917$, valor da função objetivo igual a 0,0003 e tempo computacional igual a 438,4959 minutos.	106

Lista de abreviaturas e siglas

3D-CRT	<i>Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy</i> (Radioterapia Conformada Tridimensional)
CORT	<i>Common optimization dataset for radiation therapy</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> (volume clínico)
CDE	<i>Clinical Dose Engine</i> (mecanismo de dosagem clínica)
DVH	<i>Dose Volume Histogram</i> (histograma de dose-volume)
eV	Elétron-volt
FMO	Mapa de fluência
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i> (volume tumoral em si)
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
kV	Kilovolt
MLC	Colimador <i>multileaf</i>
OAR	Órgão de risco
PDP	Porcentagem de Dose Profunda
PO	Pesquisa Operacional
PPL	Problema de Programação Linear
PTV	<i>Planning Target Volume</i> (volume de planejamento)
RANO	<i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i> (avaliação de resposta em neuro-oncologia)

SBCO	Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
SMG	Glândulas submandibulares
TROTS	<i>Radiotherapy Optimisation Test Set</i>
UV	Ultravioleta
VMAT	<i>Volumetric modulated arc therapy</i> (arco modulado volumétrico)
VNS	<i>Variable Neighborhood Search</i> (busca de vizinhança variável)

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	CONCEITOS TEÓRICOS	4
2.1	Radioterapia	4
2.2	Introdução à Otimização	9
2.3	Programação por Metas	12
2.3.1	Programação por Metas por Peso	13
2.3.2	Programação por Metas de Chebyshev	13
2.3.3	Programação por Metas Estendido	14
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
4	MODELAGEM MATEMÁTICA	21
4.1	Matriz de deposição de dose	21
4.2	Modelo de Programação por Metas Aplicado ao Planejamento de Radio- terapia	23
4.2.1	Modelo de distribuição de dose	23
4.2.2	Modelo de seleção de feixes	25
5	MÉTODOS DE RESOLUÇÃO	27
5.1	Métodos exatos	27
5.2	Metaheurísticas	28
5.2.1	Busca de Vizinhança Variável	28
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES	31
6.1	Bancos de dados	32
6.2	Resultados computacionais - Parte I	36
6.2.1	Casos de câncer de cabeça e pescoço	36
6.2.1.1	Paciente 1	36
6.2.1.2	Paciente 2	45
6.2.1.3	Paciente 3	47
6.2.1.4	Paciente 4	50
6.2.2	Casos de câncer de próstata	53
6.2.2.1	Paciente 1	53
6.2.2.2	Paciente 2	57
6.2.2.3	Paciente 3	60
6.2.2.4	Paciente 4	63

6.2.3	Estratégia para refinamento dos resultados para os casos de câncer de próstata	66
6.2.3.1	Estratégia 1: $0,00 < \alpha < 1,00$	66
6.2.3.1.1	Paciente 1	66
6.2.3.1.2	Paciente 2	69
6.2.3.1.3	Paciente 3	72
6.2.3.1.4	Paciente 4	74
6.2.3.2	Estratégia 2: priorização de tecidos	77
6.2.3.2.1	Paciente 1	77
6.2.3.2.2	Paciente 2	84
6.2.3.2.3	Paciente 3	89
6.2.3.2.4	Paciente 4	94
6.3	Resultados computacionais - Parte II	99
6.3.1	Variação de α	99
6.3.2	Variação do número de feixes	105
7	CONCLUSÃO	107
	Referências	110

1 Introdução

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), uma em cada cinco pessoas em todo o mundo desenvolverá câncer em algum momento da vida. A prevenção do câncer tornou-se um dos maiores desafios em saúde pública no século XXI. A agência registrou 19.292.789 casos de câncer em todo o mundo em 2020. Os tipos mais comuns foram cânceres de mama (11,7% dos casos), pulmão (11,4%) e colon e reto (10%). No mesmo ano, o Brasil registrou 592.212 casos de câncer, o que representa aproximadamente 3% dos casos mundiais. Os tipos mais prevalentes no país foram câncer de próstata (16,4% dos casos), câncer de mama (14,9%) e colon e reto (9,3%). Similarmente ao cenário global, o câncer de pulmão foi o mais letal no Brasil ¹. Das 259.949 mortes por câncer no país em 2020, cerca de 2,6% do total mundial, 4,9% foram relacionadas ao câncer de pulmão. As projeções indicam que, em 2040, o número de casos de câncer no mundo aumentará para cerca de 29,3 milhões e o número de mortes chegará a 16,2 milhões. No Brasil, espera-se que a incidência de câncer seja quase 1,7 vezes maior do que atualmente, e o número de mortes quase dobrará em relação aos números de 2020 (IARC, 2023).

O câncer de cabeça e pescoço é uma denominação abrangente que inclui diversos tipos de tumores malignos que podem surgir na boca, orofaringe, laringe, nariz, seios nasais, nasofaringe, órbita, pescoço e tireoide. Em 2021, representava a segunda maior incidência nos cânceres entre os homens, de acordo com INCA. Apesar de, em 2023, ter caído para a quarta incidência neste grupo, ainda representa cerca de 4,6% de casos novos (INCA, 2023c). Geralmente, não apresenta sintomas em sua fase inicial, tornando fundamental estar atento ao surgimento de qualquer manifestação da doença e buscar medidas preventivas sempre que possível. A doença acontece, na grande maioria dos casos, em indivíduos do sexo masculino acima dos 60 anos. Consideramos alguns fatores de risco fundamentais, como o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas, além da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), principalmente no que diz respeito às relações sexuais que atingem a pele e a mucosa bucal. O tratamento mais eficaz para o câncer de cabeça e pescoço geralmente envolve procedimentos cirúrgicos, que podem incluir a remoção de partes da mandíbula, lábios ou língua, dependendo da extensão da lesão. No entanto, a radioterapia (tratamento por radiação ionizante) e a quimioterapia (tratamento por substâncias químicas) também são opções de tratamento que podem ser utilizadas de forma combinada, conforme o quadro clínico do paciente (SBCO, 2021).

¹ Das 9.958.133 mortes em razão de cânceres em todo mundo, 18% eram em decorrência de câncer de pulmão.

A próstata é uma glândula exclusiva dos homens, localizada na parte inferior do abdômen. Encontra-se abaixo da bexiga e à frente do reto, na extremidade do intestino grosso, envolvendo a porção inicial da uretra, através da qual a urina, armazenada na bexiga, é eliminada. O câncer de próstata é mais comum em idosos, sendo que, aproximadamente, 75% dos casos em todo o mundo ocorrem após os 65 anos de idade e, no Brasil, é o segundo mais frequente entre os homens, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Quando considerados ambos os sexos, é o segundo tipo de câncer mais comum em termos absolutos. A incidência é mais elevada em estados onde a população tem fácil acesso a médicos e tecnologias diagnósticas. O aumento nas taxas de incidência no Brasil pode ser parcialmente atribuído ao avanço dos métodos diagnósticos, à melhoria da qualidade dos sistemas de informação do país e ao aumento da expectativa de vida. O tumor na próstata pode crescer rapidamente e espalhar-se para outros órgãos, levando à morte em casos graves, porém, na maioria dos casos, ele se desenvolve tão lentamente que não apresenta sintomas ao longo da vida², não representando uma ameaça significativa à saúde dos homens (INCA, 2023b). O tratamento depende do estágio da doença, da idade e da condição geral de saúde do paciente e, por isso, cada caso deve ser avaliado individualmente. Em geral, as opções de tratamento incluem cirurgia³, radioterapia e terapia hormonal, podendo ser utilizadas isoladamente ou em combinação. Atualmente, a quimioterapia é empregada em casos resistentes aos hormônios e quando a terapia hormonal isolada não consegue conter a doença e, em alguns casos, pode ser iniciada no início do tratamento, especialmente em pacientes diagnosticados com um grande volume de doença metastática (INCA, 2023b).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento para tumores cancerosos que se utiliza de radiação ionizante para destruir as células tumorais ou impedir sua multiplicação. Essa terapia antitumoral é amplamente reconhecida pela sua eficácia e abrange diversas aplicações, que são adaptadas conforme a extensão e localização do tumor, os resultados dos exames e a condição de saúde do paciente. Cada região de tratamento na radioterapia requer a entrega de altas doses de radiação ionizante ao tecido tumoral, visando erradicar o tumor conforme prescrito. Entretanto, é crucial minimizar a exposição dos tecidos saudáveis dessas doses para evitar o crescimento desordenado de suas células e o surgimento de novos tumores. Por isso, o planejamento da radioterapia é essencial, envolvendo o cálculo da dose adequada a ser entregue a cada feixe e a seleção estratégica do grupo de feixes para o tratamento. Nesse contexto, a implementação de modelos de otimização tem sido amplamente investigada, visando automatizar o processo de planejamento e evitar a abordagem de tentativa e erro (HOLDER, 2003; HOLDER; SALTER, 2005; OBAL et al., 2015; FREITAS et al., 2020).

Dada a relevância da eficácia da terapia oncológica com radiação, este projeto investiga e analisa um modelo matemático de programação por metas estendido para o planejamento de radioterapia. Este modelo utiliza a combinação de duas técnicas de programação por metas, a

² Leva cerca de 15 anos para atingir 1 cm³.

³ A cirurgia mais comum é a prostatectomia radical, que envolve a remoção total da próstata, vesículas seminais ou outras estruturas pélvicas afetadas pelo tumor maligno.

de Chebyshev e a por pesos (JONES; TAMIZ, 2010). Com base no modelo de programação por metas estendido de Freitas et al. (2019), o modelo investigado tem o propósito de alcançar as metas estabelecidas, considerando uma variação dos pesos envolvidos, para determinar a melhor fluência de dose, e, conseqüentemente, obter o melhor planejamento para o tratamento do paciente, e a melhor técnica de modelagem a ser considerada. O modelo é aplicado em casos reais de pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de próstata.

O trabalho abrange diferentes Capítulos temáticos. No Capítulo 2 são apresentados conceitos teóricos relevantes da pesquisa operacional e da radioterapia. No Capítulo 3 é realizada uma revisão bibliográfica abrangendo trabalhos relatados na literatura que tratam da otimização na radioterapia ao longo do tempo. Em sequência, no Capítulo 4, é detalhado o modelo proposto neste estudo. A seguir, no Capítulo 5 são apresentados os resultados experimentais e conduzida sua discussão. Por fim, no Capítulo 6 são feitas as conclusões obtidas ao longo do trabalho.

7 Conclusão

Este trabalho analisou um modelo matemático de programação por metas estendido para aprimorar o planejamento de radioterapia. O modelo combinou duas técnicas de programação por metas: programação por metas por peso e a programação por metas de Chebyshev. O modelo investigado teve como objetivos atingir metas de planejamentos radioterapêuticos, considerando pesos específicos aos desvios envolvidos. Deste modo, foram realizadas análises para quatro diferentes casos de pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de próstata, investigando esses desvios relacionados aos limites de dose nos tecidos tumorais e órgãos em risco. Além disso, foi proposta uma metaheurística VNS para escolha de feixes para o mesmo modelo.

A fluência de dose foi determinada, uma vez que foram obtidas soluções ótimas para o tratamento dos pacientes e obteve-se uma análise da influência da programação por metas por peso e da programação por metas de Chebyshev nos tratamentos analisados, além de identificar a técnica de modelagem mais apropriada para os casos de câncer de cabeça e pescoço e de próstata.

Nos quatro casos analisados de pacientes submetidos ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço, o modelo específico de programação por metas tem um papel crucial na eficácia do tratamento radioterápico. Pode-se concluir que, com programação por metas por peso, houve uma conformidade próxima ao ideal entre as doses prescritas e administradas ao tumor e aos OAR, com uma minimização eficiente dos desvios negativos e positivos, proporcionando uma distribuição mais homogênea das doses nos tecidos. Ao passo que, considerando o modelo de Chebyshev, houve um aumento dos desvios positivos, apontando para uma conformidade menor com as doses prescritas e um risco aumentado de lesões nos tecidos tumorais. Entretanto, no segundo caso, apesar da programação por metas por peso foi mais eficaz na entrega da dose prescrita ao tumor, a programação por metas de Chebyshev ofereceu uma melhor proteção dos OAR em relação à dose máxima.

Além destes casos, examinou-se a seleção de feixes para este tratamento, inicialmente variando α e, em seguida, o número de feixes. A otimização da distribuição de dose foi evidenciada quando $\alpha = 0,00$, mas, como nos outros casos desta análise, o pico do desvio n_1 indica uma insuficiente emissão de radiação para erradicar os tumores. Quanto às variações no número de feixes, foi constatado que o maior número de feixes disponibiliza um melhor planejamento, porém o tempo computacional é maior a medida que este número aumenta. Ambos os conjuntos selecionados exibiram distribuições de doses semelhantes; no entanto, o valor máximo de dose

na região tumoral foi superior para o conjunto de quatro feixes, indicando que quanto maior o número de feixes melhor é a conformidade da dose no tratamento.

Nos quatro casos analisados de pacientes com câncer de próstata submetidos à radioterapia, o modelo específico de programação por metas tem um papel crucial na eficácia do tratamento radioterápico. A programação por metas por peso destacou-se, pois obteve a melhor configuração dos desvios e uma distribuição mais eficaz das doses equivalentes ao paciente. Apesar disso, em todos os casos, os valores máximos de dose para os tecidos tumorais e os órgãos em risco não respeitaram os limites estabelecidos, revelando áreas que não receberam a dose necessária para combater o tumor e outras que receberam doses excessivas, causando danos ao paciente e efeitos colaterais.

Foram adotadas duas estratégias visando um planejamento mais alinhado com os objetivos dos tratamentos. Optou-se por utilizar valores de $\alpha = 0,01$ e $\alpha = 0,99$, em vez de $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 1,00$, e priorizar desvios para todos os casos. Os resultados indicaram uma significativa alteração nas soluções ótimas decorrente das mudanças dos pesos e do valor de α na modelagem da programação por metas estendida, em que se originou soluções totalmente sensíveis a partir das diferentes priorizações dos desvios no algoritmo.

A estratégia de adotar $\alpha = 0,01$ e $\alpha = 0,99$ como pontos extremos para $0,00 < \alpha < 1,00$ não se mostrou uma abordagem favorável ao tratamento, tendo em vista que os resultados não foram melhores daqueles obtidos para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 1,00$, respectivamente. Já a priorização dos desvios indesejáveis revela que os melhores resultados foram alcançados quando foram enfatizados os desvios p_4 e p_5 , relacionados às doses nos tecidos das cabeças de fêmur direito e esquerdo, para $\alpha = 0,00$, considerando que também foi analisado o planejamento para $\alpha = 0,01$ com essa estratégia.

Apesar de se observar valores máximos que excedem os limites de dose para os tecidos dos OAR nos planejamentos de tratamento de câncer de próstata, as médias dos desvios relacionados à dose nessas regiões não são expressivamente altas, mostrando que a dose mantém-se próxima do valor delimitado para os objetivos do tratamento. Também, os valores de desvio padrão comprovam que os picos de dose apresentados são pontuais e, portanto, são poucos tecidos que recebem dose desmedidamente.

Além disso, para $\alpha = 0,00$, os planejamentos apresentaram os maiores valores da variável λ . Nestes casos, temos que o modelo opera pela programação por metas por peso não minimiza a máxima discrepância dos desvios. Deste modo, quando $\alpha \neq 0,00$, a variável associada à programação por metas de Chebyshev passa a ser considerada na função objetivo e é minimizada. Nas restrições, os desvios, limitados superiormente por λ , passam a ser influenciado, o que faz diminuir esta discrepância.

A comparação dos planejamentos dos tratamentos de câncer de cabeça e pescoço e de próstata usando radioterapia revelaram desafios em relação à precisão na administração das doses,

especialmente devido à proximidade de órgãos vitais ao tumor. A seleção cuidadosa das técnicas de modelagem e otimização dos desvios das doses são essenciais para evitar danos aos tecidos saudáveis circundantes. A escolha estratégica da programação por metas mostrou-se fundamental, impactando significativamente a eficácia do tratamento. Embora a programação por metas por peso tenha apresentado resultados promissores ao otimizar os desvios, ambos os casos apontaram para a necessidade de aprimoramentos nas estratégias de dosagem.

Este estudo enfatiza a importância contínua da pesquisa para ajustes das técnicas, visando tratamentos mais precisos e seguros para pacientes, como utilizar pesos para priorizar cada um dos tecidos desejados para obter um tratamento mais eficiente. A garantia de que as doses prescritas atinjam áreas específicas do tumor, sem comprometer órgãos circundantes, permanece um desafio essencial, buscando minimizar tanto os pontos com doses insuficientes quanto os pontos com doses excessivas.

Referências

- AHMED, S.; LIU, C.-W.; LAHURD, D.; MURRAY, E.; KOLAR, M.; JOSHI, N.; WOODY, N.; KOYFMAN, S.; XIA, P. Using feasibility dose–volume histograms to reduce intercampus plan quality variability for head-and-neck cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, v. 24, n. 1, p. e13749, 2023. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acm2.13749>>. 35
- ARENALES, M. N.; ARMENTANO, V. A.; NETO, R. M.; YANASSE, H. H. *Pesquisa operacional*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 9, 10, 11, 12
- ATTIX, F. H. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag Gmb Co. KGaA, 2004. 4
- BAHR, G.; KEREIAKES, J.; FINNEY, R.; GALVIN, J.; GOOD, K. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology*, v. 91, p. 686–693, 1968. 15
- BAZARAA, M. S.; JARVIS, J. J.; SHERALI, H. D. *Linear Programming and Network Flows*. 4. ed. Hoboken: John Wiley Sons, Inc., 2010. 9, 10, 11, 27
- BERNIER, J.; HALL, E. J.; GIACCIA, A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nature Reviews Cancer*, v. 4, p. 737–747, 2004. 5
- BISELLO, S.; CILLA, S.; BENINI, A.; CARDANO, R.; NGUYEN, N. P.; DEODATO, F.; MACCHIA, G.; BUWENGE, M.; CAMMELLI, S.; WONDEMAGEGNEHU, T.; UDDIN, A. F. M. K.; RIZZO, S.; BAZZOCCHI, A.; STRIGARI, L.; MORGANTI, A. G. Dose–volume constraints for organs at risk in radiotherapy (corsair): An “all-in-one” multicenter–multidisciplinary practical summary. *Current Oncology*, v. 29, n. 10, p. 7021–7050, 2022. ISSN 1718-7729. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1718-7729/29/10/552>>. xii, 34
- BOMAN, E.; LYYRA-LAITINEN, T.; KOLMONEN, P.; JAATINEN, K.; TERVO, J. Simulations for inverse radiation therapy treatment planning using a dynamic mlc algorithm. *Physics in Medicine Biology*, v. 48, p. 925–942, 2003. 8
- BORTFELD, T.; BÜRKELBACH, J.; SCHLEGEL, W. Three-dimensional solution of the inverse problem in conformation radiotherapy. In: BREIT, A.; HEUCK, A.; LUKAS, P.; KNESCHAUREK, P.; MAYR, M. (Ed.). *Tumor Response Monitoring and Treatment Planning*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1992. p. 503–508. ISBN 978-3-642-48681-4. 17
- BORTFELD, T.; KAHLER, D.; WALDRON, T.; BOYER, A. X-ray field compensation with multileaf collimators. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 28, n. 3, p. 723–730, 1994. 15
- BREEDVELD, S. *TROTS: The Radiotherapy Optimisation Test Set*. 2023. Acessado em 05 de Outubro de 2023. Disponível em: <<https://sebastiaanbreedveld.nl/trots/>>. 32
- BREEDVELD, S.; BERG, B. van den; HEIJMEN, B. An interior-point implementation developed and tuned for radiation therapy treatment planning. *Comput. Optim. Appl.*, v. 68, p. 209–242, 2017. 32

BREEDVELD, S.; CRAFT, D.; HAVEREN, R. van; HEIJMEN, B. Multi-criteria optimisation and decision-making in radiotherapy. *Eur. J. Oper. Res.*, v. 277, p. 1–19, 2019. 32

BREEDVELD, S.; HEIJMEN, B. Data for trots - the radiotherapy optimisation test set. *Data in Brief*, v. 12, p. 143–149, 2017. 32

CEONC. *Radioterapia: CEONC conta com equipamento de última geração*. 2021. <<https://ceonc.com.br/ceonc/radioterapia-ceonc-counta-com-equipamento-de-ultima-geracao/>> Acessado em 07 de Agosto de 2023. ix, 6

CHARNES, A.; COOPER, W. W. Management models and industrial applications of linear programming. *Management Science*, v. 4, n. 1, p. 38–91, 1957. 18

CID, C. B. B. *Planejamento do Tratamento por Radioterapia através de método de pontos interiores*. 63 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Computação e Matemática Computacional) — Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003. 16

CORB RADIOTERAPIA. 2023. <https://www.corb.med.br/tratamento/5/radioterapia_com_intensidade_modulada__imrt>. Acessado em 08 de Agosto de 2023. ix, 7

CRAFT, D.; BANGERT, M.; LONG, T.; PAPP, D.; UNKELBACH, J. Shared data for intensity modulated radiation therapy (IMRT) optimization research: the CORT dataset. *GigaScience*, v. 3, n. 1, p. 2047–217X–3–37, 12 2014. ISSN 2047-217X. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/2047-217X-3-37>>. 21, 35

DANTZIG, G. B. *Linear Programming and Extensions*. Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1963. 10

DORIGO, M. *Optimization, learning and natural algorithms*. Tese (Doutorado) — Politecnico di Milano, Italy, 1992. 28

ENGEL, K. A new algorithm for optimal multileaf collimator field segmentation. *Discrete Applied Mathematics*, v. 152, n. 1, p. 35–51, 2005. ISSN 0166-218X. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166218X05001411>>. 17

FEGHALI, K. A. A.; RANDALL, J. W.; LIU, D. D.; WEFEL, J. S.; BROWN, P. D.; GROSSHANS, D. R.; MCAVOY, S. A.; FARHAT, M. A.; LI, J.; MCGOVERN, S. L.; MCALEER, M. F.; GHIA, A. J.; PAULINO, A. C.; SULMAN, E. P.; PENAS-PRADO, M.; WANG, J.; GROOT, J. de; HEIMBERGER, A. B.; ARMSTRONG, T. S.; GILBERT, M. R.; MAHAJAN, A.; GUHA-THAKURTA, N.; CHUNG, C. Phase ii trial of proton therapy versus photon IMRT for GBM: secondary analysis comparison of progression-free survival between rano versus clinical assessment. *Neuro-Oncology Advances*, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2021. 16

FIACCO, A. V.; MCCORMICK, G. P. The sequential unconstrained minimization technique (SUMT) without parameters. *Operations Research*, INFORMS, v. 15, n. 5, p. 820–829, 1967. ISSN 0030364X, 15265463. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/168637>>. 11

FLAVELL, R. A new goal programming formulation. *Omega*, v. 4, p. 731–732, 1976. 14

FLOSI, A. A. *Desenvolvimento de cálculo de unidades monitoras para IMRT*. 57 p. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações) — Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. ix, 6

- FREITAS, J.; JONES, E. P. D.; SILVA, U. da; FLORENTINO, H.; OLIVEIRA, R. de; CANTANE, D. Um modelo de programação por metas estendido para o planejamento de radioterapia. *Trends in Computational and Applied Mathematics*, v. 20, n. 2, p. 277–294, 2019. 3, 7, 12, 18, 19, 23
- FREITAS, J. C. *O Uso de Metaheurísticas Para o Problema de Escolha dos Feixes de um Modelo de Otimização Aplicado ao Problema de Planejamento de Radioterapia*. 97 p. Dissertação (Mestrado em Biometria) — UNESP, Botucatu, 2019. 16, 22, 30
- FREITAS, J. C. *Modelos de otimização aplicados ao problema de planejamento de radioterapia IMRT*. 98 p. Tese (Doutorado em Biometria) — UNESP, Botucatu, 2023. xii, 19, 25, 35
- FREITAS, J. C.; FLORENTINO, H. de O.; BENEDITO, A. S.; CANTANE, D. R. Optimization model applied to radiotherapy planning problem with dose intensity and beam choice. *Applied Mathematics And Computation*, v. 387, p. 124786, 2020. 2, 16
- FRISCH, R. *The Logarithmic Potential Method of Convex Programming: With a Particular Application to the Dynamics of Planning for National Development; Synopsis of a Communication to be Presented at the International Colloquium of Econometrics in Paris, 23.-28.5.1955*. [S.l.: s.n.], 1955. (Memorandum fra Universitetets Socialøkonomiske Institutt). 11
- FRY, D. W.; HARVIE, R. B. R. S.; MULLETT, L. B.; WALKINSHAW, W. A travelling-wave linear accelerator for 4-mev. electrons. *Nature*, v. 162, p. 859–861, 1948. 5
- GALVIN, J.; CHEN, X.; SMITH, R. Combining multileaf fields to modulate fluence distributions. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 27, n. 3, p. 697–705, 1993. 15
- GOSLING, E.; REITH, E.; KNOKE, T.; PAUL, C. A goal programming approach to evaluate agroforestry systems in Eastern Panama. *Journal of Environmental Management*, v. 261, p. 110248, 2020. ISSN 0301-4797. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301479720301833>>. 12
- GUIMARÃES, N. A. *Avaliação metrológica do tamanho de campo irradiado por aceleradores lineares*. 143 p. Dissertação (Mestrado em Metrologia para Qualidade e Inovação) — Pontifícia Universidade Católica - PUC, Rio de Janeiro, 2011. 6
- HANSEN, P.; MLADENOVIC, N. An introduction to variable neighborhood search. In: VOß, S.; MARTELLO, S.; OSMAN, I.; ROUCAIROL, C. (Ed.). *Meta-Heuristics*. Boston, MA: Springer, 1999. 28
- HANSEN, P.; MLADENOVIC, N. Variable neighborhood search. In: BURKE, E.; KENDALL, G. (Ed.). *Search Methodologies*. Boston, MA: Springer, 2005. 28, 29
- HANSEN, P.; MLADENOVIC, N.; TODOSIJEVIC, R.; HANAFI, S. Variable neighborhood search: basics and variants. *EURO Journal on Computational Optimization*, v. 5, n. 3, p. 423–454, 2017. ISSN 2192-4406. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2192440621000873>>. 29
- HAVEREN, R. V.; OGRYCZAK, W.; VERDUIJN, G. M.; KEIJZER, M.; HEIJMEN, B. J. M.; BREEDVELD, S. Fast and fuzzy multi-objective radiotherapy treatment plan generation for head and neck cancer patients with the lexicographic reference point method (lrpm). *Physics in Medicine and Biology*, v. 62, p. 4318–4332, 2017. 33

HEILMANN, H.-P. History of radiation oncology. In: _____. *Encyclopedia of Radiation Oncology*. Berlim, Heidelberg: Springer, 2013. p. 314–325. 5

HEIN, N. *Otimização global determinística: um algoritmo*. 111 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia) — Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1994. 10

HEZAM, I.; TAHER, S.; FOUL, A.; ALRASHEEDI, A. Healthcare's sustainable resource planning using neutrosophic goal programming. *Journal of Healthcare Engineering*, p. 1–23, 2022. 12, 18

HOLDER, A. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Health Care Management Science*, v. 6, n. 1, p. 5–16, 2003. 2, 7, 16, 21, 22, 23, 24

HOLDER, A.; SALTER, B. A tutorial on radiation oncology and optimization. In: _____. *Tutorials on Emerging Methodologies and Applications in Operations Research: Presented at Inform 2004, Denver, CO*. New York, NY: Springer New York, 2005. p. 4–1–4–45. ISBN 978-0-387-22827-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/0-387-22827-6_4>. 2, 15

HOLLAND, J. H. *Adaptation in Natural and Artificial Systems*. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press, 1975. 28

IARC. 2023. <<https://www.iarc.who.int/cancer-topics/>>. Acessado em 25 de Julho de 2023. 1

ICRU. The international commission on radiation units and measurements. *Journal of the ICRU*, v. 10, n. 1, p. 1217–1226, 2010. ix, 8

INCA. 2023. <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>>. Acessado em 01 de Agosto de 2023. 4, 8

INCA. *Câncer de Próstata - Instituto Nacional de Câncer (INCA)*. 2023. Acessado em 06 de Outubro de 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>>. 2

INCA. *Estatísticas de câncer*. 2023. <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>> Acessado em 25 de Julho de 2023. 1

JIAO, S.; ZHAO, X.; YAO, S. Prediction of dose deposition matrix using voxel features driven machine learning approach. *Br J Radiol*, v. 96, n. 1145, p. 20220373, Apr 1 2023. 21

JONES, D.; FLORENTINO, H.; CANTANE, D.; OLIVEIRA, R. An extended goal programming methodology for analysis of a network encompassing multiple objectives and stakeholders. *European Journal of Operational Research*, v. 255, n. 3, p. 845–855, 2016. ISSN 0377-2217. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377221716303691>>. 66

JONES, D.; TAMIZ, M. *Practical Goal Programming*. New York: Springer, 2010. 3, 12, 13, 14

KACHIVAN, L. G. A polynomial algorithm in linear programming. *Soviet Mathematics Doklady*, v. 20, p. 191–194, 1979. 11

KAMATH, S.; SAHNI, S.; LI, J.; PALTA, J.; RANKA1, S. Leaf sequencing algorithms for segmented multileaf collimation. *Physics in Medicine Biology*, v. 48, p. 307–324, 2003. 17

KARMARKAR, N. A new polynomial-time algorithm for linear programming. *Combinatorica*, v. 4, p. 373–395, 1984. 11

LAN XINGANG ZHANG, J. Z. Y. W. Y.; HUNG, C.-C. An improved convex programming model for the inverse problem in intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Performability Engineering*, Int J Performability Eng, v. 14, n. 5, p. 871, 2018. Disponível em: <http://www.ijpe-online.com/EN/abstract/article_3657.shtml>. 21

LAN, Y. An improved convex programming model for the inverse problem in intensity-modulated radiation therapy. *International Journal Of Performability Engineering*, v. 14, p. 871–884, 2018. 7, 18

LANE, R.; LOYD, M.; CHOW, C.; EKWELUNDU, E.; ROSEN, I. Improved dose homogeneity in the head and neck using computer controlled radiation therapy. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 19, n. 6, p. 1531–1538, 1990. 15

LANE, R.; LOYD, M.; CHOW, C.; EKWELUNDU, E.; ROSEN, I. Custom beam profiles in computer-controlled radiation therapy. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 22, n. 1, p. 167–174, 1992. 15

LAWRENCE, K. P.; DOUKI, T.; SARKANY, R. P. E.; ACKER, S.; HERZOG, B.; YOUNG, A. R. The uv/visible radiation boundary region (385–405nm) damages skin cells and induces “dark” cyclobutane pyrimidine dimers in human skin in vivo. *Scientific Reports*, v. 8, 2018. 4

LOPES, H. S.; RODRIGUES, L. C. d. A.; STEINER, M. T. A. *Meta-Heurísticas em Pesquisa Operacional*. Curitiba: Omnipax, 2013. 472 p. ISBN 9788564619104. 28

LUENBERGER, D. G.; YE, Y. *Linear and Nonlinear Programming: Third Edition*. 3. ed. Nova York: Springer, 2010. 9, 10, 27

MAVROIDIS, P.; SHI, C.; PLATANOITIS, G.; DELICHAS, M.; FERREIRA, B.; RODRIGUEZ, S.; LIND, B.; PAPANIKOLAOU, N. Comparison of the helical tomotherapy against the multileaf collimator-based intensity-modulated radiotherapy and 3d conformal radiation modalities in lung cancer radiotherapy. *The British Journal Of Radiology*, v. 84, n. 998, p. 161–172, 2011. 15

MEN, C.; ROMEIJN, H. E.; JIA, X.; JIANG, S. B. Ultrafast treatment plan optimization for volumetric modulated arc therapy (vmat). *Medical Physics*, v. 37, n. 11, p. 5787–5791, 2010. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.3491675>>. 18

MICHALEWICZ, Z.; FOGEL, D. B. *How to Solve It: Modern Heuristics*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004. 28

MLADENOVIC, N.; HANSEN, P. V. Variable neighborhood search. *Computers and Operations Research*, v. 24, p. 1097–1100, 1997. 28, 29

MOMIN, S.; GRÄFE, J.; GEORGIU, K.; KHAN, R. Simultaneous optimization of mixed photon energy beams in volumetric modulated arc therapy. *Medical Physics*, v. 46, n. 9, p. 3844–3863, 2019. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.13700>>. 18

MORALES, F. C. *Sistema de acelerador linear comercial para radioterapia*. 91 p. — Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Guaratinguetá, 2011. 6

MOSCATO, P. *On evolution, search, optimization, genetic algorithms and martial arts. towards memetic algorithms*. Pasadena, California, USA, 1989. 28

- NANDI, D. M. *Estudo de funcionalidade e segurança para aceleradores lineares utilizados em radioterapia: uma contribuição para a gestão de tecnologia médico-hospitalar*. 123 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) — Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004. 6
- NASH, J. The (Dantzig) simplex method for linear programming. *Computing in Science Engineering*, v. 2, n. 1, p. 29–31, 2000. 10, 11
- NISHAD, A. K.; SINGH, S. R. Goal programming for solving fractional programming problem in fuzzy environment. *Applied Mathematics*, v. 6, n. 14, 2015. 12, 19
- OBAL, T. M. *Uma abordagem multiobjetivo ao problema da intensidade de dose em planejamentos do tratamento de câncer por radioterapia*. 93 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011. 22
- OBAL, T. M.; FLORENTINO, H. O.; GEVERT, V. G.; JONES, D. F.; OUELHADJ, D.; VOLPI, N. M.; WILHELM, V. A matheuristic for the selection of beam directions and dose distribution in radiotherapy planning. *Journal Of Physics: Conference Series*, v. 616, p. 012012, 2015. 2, 16
- OLIVEIRA, A. R. L.; LYRA, C. Implementação de um método de pontos interiores para programação linear. *SBA: Controle & Automação*, v. 3, n. 2, p. 370–382, 1991. 11, 27
- OLIVEIRA, W. A.; FIOROTTO, D. J.; SONG, X.; JONES, D. F. An extended goal programming model for the multiobjective integrated lot-sizing and cutting stock problem. *European Journal of Operational Research*, v. 295, n. 3, p. 996–1007, 2021. ISSN 0377-2217. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377221721002757>>. 12
- PARK, H.; CHOI, H.; MIN, C. H.; KIM, J. Monte carlo simulation of a two-dimensional dynamic multileaf collimator to improve the plan quality in radiotherapy plan: A proof-of-concept study. *Physics in Medicine Biology*, v. 64, n. 24, p. 1–11, 2019. 18
- PENARANDA, M. *Colimadores de folhas múltiplas (MLC)*. 2021. <<https://www.oncologysystems.com/blog/colimadores-de-hojas-multiples-mlc>> Acessado em 07 de Agosto de 2023. ix, 6
- PINILLOS, L.; PINTO, J. A.; SARRIA, G. History of the development of radiotherapy in latin america. *ecancermedicalscience*, v. 11, n. 784, p. 1–12, 2017. 5
- PODGORSK, E. B. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Viena: International Atomic Energy Agency, 2005. 33
- PODGORSK, E. B. *Radiation Physics for Medical Physicists*. Weinheim: Springer-Verlag, 2006. ix, 6
- POLI, M. E. R. *Definição do volume de planejamento do alvo (PTV) e seu efeito na radioterapia*. 182 p. Tese (Doutorado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações) — Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. 8, 9
- PUC-RIO. *Radioterapia*. 2023. <https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/34951/34951_3.PDF>. Acessado em 06 de Outubro de 2023. 5
- ROMERO, C. Extended lexicographic goal programming: a unifying approach. *Omega*, v. 29, n. 1, p. 63–71, 2001. ISSN 0305-0483. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305048300000268>>. 12, 14

- ROSSI, L.; BREEDVELD, S.; ALUWINI, S.; HEIJMEN, B. Non-coplanar beam angle class solutions to replace time-consuming patient-specific beam angle optimization in robotic prostate sbirt. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 92, p. 762–770, 2015. 33
- ROSSI, L.; BREEDVELD, S.; HEIJMEN, B. J. M.; VOET, P. W. J.; LANCONELLI, N.; ALUWINI, S. On the beam direction search space in computerized non-coplanar beam angle optimization for imrt—prostate sbirt. *Physics in Medicine Biology*, IOP Publishing, v. 57, n. 17, p. 5441, aug 2012. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/57/17/5441>>. 33, 34
- ROTHLAUF, F. *Design of Modern Heuristics: Principles and Application*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011. ISBN 978-3-540-72962-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-72962-4_3>. 28
- SALVADOR, T. R. *Um Estudo do Método Simplex e Sua Aplicação na Radioterapia*. 67 p. Dissertação (Mestrado em Matemática em Rede Nacional) — Universidade de São Carlos, São Carlos, 2016. 16
- SBCO. *Câncer de cabeça e pescoço: tudo o que você precisa saber!* 2021. <<https://sbco.org.br/cancer-de-cabeca-e-pescoco-tudo-o-que-voce-precisa-saber/>> Acessado em 25 de Julho de 2023. 1
- SCAFF, L. *Física na Radioterapia - A base tecnológica de uma era digital*. São Paulo: Editora Projeto Saber, 2010. 651 p. 5, 6
- SCHIPAANBOORD, B. W. K.; BREEDVELD, S.; ROSSI, L.; KEIJZER, M.; HEIJMEN, B. Automated prioritised 3d dose-based mlc segment generation for step-and-shoot imrt. *Physics In Medicine Biology*, v. 64, n. 16, p. 165013, 2019. 16, 21
- SCHIPAANBOORD, B. W. K.; BREEDVELD, S.; ROSSI, L.; KEIJZER, M.; HEIJMEN, B. Accurate 3d-dose-based generation of mlc segments for robotic radiotherapy. *Physics In Medicine Biology*, v. 65, n. 17, p. 175011, 2020. 16, 21
- SCHLEGEL, W.; KNESCHAUREK, P. Inverse bestrahlungsplanung. *Strahlentherapie und Onkologie*, v. 175, p. 197–207, 1999. 7, 17
- SKORSKA, M.; PIOTROWSKI, T.; RYCZKOWSKI, A. Comparison of dose distribution for head and neck cancer patients with and without dose painting escalation during radiotherapy realized with tomotherapy unit. *British Journal of Radiology*, v. 90, n. 1075, p. 20170019, 06 2017. ISSN 0007-1285. Disponível em: <<https://doi.org/10.1259/bjr.20170019>>. 34
- SNYDER, J. E.; ST-AUBIN, J.; YADDANAPUDI, S.; MARSHALL, S.; STRAND, S.; KRUGER, S.; FLYNN, R.; HYER, D. E. Reducing mri-guided radiotherapy planning and delivery times via efficient leaf sequencing and segment shape optimization algorithms. *Physics in Medicine Biology*, v. 67, p. 1–15, 2022. 7
- TAHA, H. A. *Pesquisa Operacional: uma visão geral*. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2008. 346 p. 9, 10, 12
- TALBI, E. *Metaheuristics: From Design to Implementation*. Hoboken, New Jersey: John Wiley Sons, Inc., 2009. 28

- THONGPHIEW, D.; WU, Q. J.; LEE, W. R.; CHANKONG, V.; YOO, S.; MCMAHON, R.; YIN, F.-F. Comparison of online igrt techniques for prostate imrt treatment: Adaptive vs repositioning correction. *Medical Physics*, v. 36, n. 5, p. 1651–1662, 2009. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.3095767>>. 19
- UTENA, Y.; TAKATSU, J.; SUGIMOTO, S.; SASAI, K. Trajectory log analysis and cone-beam ct-based daily dose calculation to investigate the dosimetric accuracy of intensity-modulated radiotherapy for gynecologic cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, v. 22, n. 2, p. 108–117, 2021. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acm2.13163>>. 18
- VOET, P.; BREEDVELD, S.; DIRKX, M.; LEVENDAG, P.; HEIJMEN, B. Integrated multicriterial optimization of beam angles and intensity profiles for coplanar and noncoplanar head and neck imrt and implications for vmat. *Med. Phys.*, v. 39, p. 4858–4865, 2012. 33
- WATER, S. van de; KOOY, H. M.; HEIJMEN, B. J.; HOOGEMAN, M. S. Shortening delivery times of intensity modulated proton therapy by reducing proton energy layers during treatment plan optimization. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, v. 92, n. 2, p. 460–468, 06 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.031>>. 34
- WIESER, H. P.; CISTERNAS, E.; WAHL, N.; ULRICH, S.; STADLER, A.; MESCHER, H.; MÜLLER, L.-R.; KLINGE, T.; GABRYS, H.; BURIGO, L.; MAIRANI, A.; ECKER, S.; ACKERMANN, B.; ELLERBROCK, M.; PARODI, K.; JÄKEL, O.; BANGERT, M. Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matrad. *Medical Physics*, v. 44, n. 6, p. 2556–2568, 2017. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.12251>>. 21
- WILKENS, J. J.; ALALY, J. R.; ZAKARIAN, K.; THORSTAD, W. L.; DEASY, J. O. IMRT treatment planning based on prioritizing prescription goals. *Physics in Medicine Biology*, v. 52, n. 6, p. 1675, feb 2007. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/6/009>>. 18
- XING, L.; LI, J. G. Computer verification of fluence map for intensity modulated radiation therapy. *Medical Physics*, v. 27, n. 9, p. 2084–2092, 2000. 17
- YANG, Y.; XING, L. Incorporating leaf transmission and head scatter corrections into step-and-shoot leaf sequences for imrt. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 55, n. 4, p. 1121–1134, 2003. ISSN 0360-3016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301602044176>>. 17
- YU, C.; WAN, S.; WENG, Y.; HSU, C. Three corrections for overshoot effect improved the dose for step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy. *PLoS ONE*, v. 16, n. 4, p. 1–13, 2021. 18