São José dos Campos - SP
LV SBPO
LV Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional
São José dos Campos, SP - 6 a 9 de novembro de 2023

IMPLICAÇÕES DO USO DE DIFERENTES NORMAS EM MODELOS DE OTIMIZAÇÃO DE MAPAS DE FLUÊNCIA EM RADIOTERAPIA

Thiago dos Santos Elias
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)
Rua Universitária, 1619 - Universitário Cascavel - PR
thiago.elias@unioeste.br

Simone Aparecida Miloca
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)
Rua Universitária, 1619 - Universitário Cascavel - PR
simone.miloca@unioeste.br

Thalita Monteiro Obal
Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)
Av. Profa. Laura Pacheco Bastos, 800 - Industrial, Guarapuava - PR
thalitaobal@utfpr.edu.br

RESUMO

Com os avanços da área de Pesquisa Operacional e Computação, muitos cientistas passaram a utilizar tais técnicas em diferentes áreas de tratamento de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para otimizar a entrega de radiação. Diferentes modelos podem ser construídos bem como diferentes solucionadores utilizados. O objetivo deste trabalho é avaliar as implicações de diferentes abordagens no que diz respeito a construção da função de otimização nos modelos que lidam com o problema de fluência de feixe (FMO), com a hipótese de que ângulos de feixe já estejam previamente definidos. As soluções encontradas apresentaram boa cobertura do tumor e respeitavam os limites percentuais de dose nos órgãos de risco.

PALAVRAS CHAVE. IMRT, Programação Linear, Programação Não Linear.

SA - PO na Área da Saúde

ABSTRACT

With advances in the area of Operations Research and Computing, many scientists began to use such techniques in different areas of intensity modulated radiotherapy (IMRT) treatment, to optimize radiation delivery. Different models can be built as well as different solvers used. The objective of this work is to evaluate the implications of different approaches regarding the construction of the optimization function in models that deal with the beam fluence problem (FMO), with the assumption that beam angles are already defined. The solutions found showed good tumor coverage and respected the percentage limits the dose in organs at risk.

KEYWORDS. IMRT, Linear Programming, Non-Linear Programming.

SA - PO in health

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

1. Introdução

Somente no Brasil, sem contar casos de câncer de pele não melanoma, estimativas apresentadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) indicam que são esperados aproximadamente 450 mil novos casos de câncer para o triênio 2023-2025. De acordo com [Ferlay et al., 2021], o câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020. Os tipos de câncer com maiores taxas de mortalidade em 2020 foram: pulmão, cólon e reto, fígado, estômago e mama.

Os tipos de tratamento do câncer incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea ou combinações destes. A maioria dos pacientes é tratada com radioterapia, através da mesma é possível controlar o tumor e até mesmo eliminar a doença.

Existem diversas técnicas de otimização em radioterapia, dentre elas a radioterapia conformacional e a radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês, Intensity Modulated Radiation Therapy), sendo a última proposta por [Brahme, 1988], cuja técnica envolve irradiar os tecidos do corpo usando um arranjo de feixe fixo e campos de fluência dinâmico criados por um colimador multilâminas.

A escolha da melhor abordagem é definida pelo médico oncologista e vai depender de diversos fatores como a localização do tumor e a saúde geral do paciente. O plano de tratamento via radioterapia deve seguir um protocolo, o qual envolve um processo de otimização, sendo o problema modelado considerando uma região do corpo humano obtida através de cortes de imagem tomográfica, por isso aspectos geométricos são essenciais para a construção de modelos.

Segundo [Goldbarg e Luna, 2005], devido à complexidade do problema, geralmente é subdividido em três partes:

1. Determinar um conjunto de ângulos de feixe (BAO - do inglês *Beam Angle Optimisation*) a partir dos quais a radiação será entregue;

2. Calcular a intensidade de radiação do mapa de fluência (FMO - do inglês *Fluence Map Optimisation*) originária de cada ângulo de feixe, de modo que a dose que chega ao tumor seja a prescrita pelo médico e que os limites de dose nos tecidos nobres e saudáveis sejam respeitados. A unidade de medida de dose é denominada Gray (Gy) [Holder, 2003];

3. Escolher as formas de abertura do colimador (MLC - do inglês *Multi-leaf Collimator Sequencing*) para a entrega da radiação determinada no item 2 anteriormente descrito.

Este trabalho tem por objetivo avaliar as implicações de diferentes abordagens metodológicas no que diz respeito a construção da função de otimização em modelos que lidam com o problema FMO, que é o de distribuição de dose para IMRT, com a hipótese de que ângulos de feixe já estejam previamente definidos. A avaliação das soluções envolve a utilização de ferramentas computacionais promissoras na área de otimização, no sentido de investigar a qualidade das soluções em termos de histograma dose-volume e tempo computacional.

Na Seção 2 serão apresentados conceitos gerais sobre o problema de fluência de feixes e os modelos matemáticos considerados em nosso estudo. A Seção 3 consiste na apresentação dos materiais e métodos utilizados na pesquisa, bem como a definição dos experimentos realizados. A Seção 4 consiste na apresentação dos resultados e, por fim, as principais conclusões.

2. Pesquisa Operacional e Radioterapia

A teoria de otimização faz parte de uma área da matemática e envolve problemas cujo objetivo principal é encontrar soluções que maximizam ou minimizam uma função real $f(x)$, denominada função objetivo, sobre um conjunto $\Omega \subset R^n$. Em geral, o conjunto Ω é formado por

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

restrições de igualdade e/ou desigualdade, sendo matematicamente escrito como

$$\begin{aligned} minimizar(ou\ \ maximizar)\ f(x) & \\ sujeito\,a \quad h_i(x) = 0,\ i = 1, ..., m & \\ g_j(x) \leq 0,\ j = 1, ..., p & \\ x \in \mathbb{R}^n. & \end{aligned} \tag{1}$$

onde $g : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^p$, $h : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^m$.

Dependendo das características do conjunto Ω (que pode ser convexo, por exemplo) e das propriedades das funções (contínuas ou discretas, diferenciáveis ou não, lineares ou não lineares), os diferentes problemas de otimização são agrupados cada qual possuindo técnicas específicas para sua resolução. Uma gama muito grande de tais problemas são tratados na área de Pesquisa Operacional (PO) ([Hillier, 2006] e [Luenberger e Ye, 2016]).

Quando as variáveis envolvidas são contínuas e apresentam comportamento linear, tanto com relação às restrições quanto à função objetivo, nomeia-se problema de Programação Linear (PL) e se as funções envolvidas no modelo matemático (1) apresenta não linearidade, temos um problema de Programação Não Linear (PNL). Existem diversos programas computacionais que incorporam os chamados *solvers* que resolvem boa parte destes problemas. O desenvolvimento de pacotes para otimização é também uma área em crescente evolução.

Juntando os avanços da área em PO e computação, muitos cientistas passaram a utilizar tais técnicas em diferentes campos de pesquisa e no caso de tratamento de radioterapia para minimizar os efeitos causados pela entrega de radiação.

[Bahr et al., 1968] apresentaram o primeiro modelo de programação linear (PL) capaz de produzir uma distribuição de dose otimizada, sujeita aos limites e restrições estabelecidos pelo terapeuta. A partir deste trabalho outros começaram a aparecer.

[Shepard et al., 1999] apresentaram modelos de programação linear, programação não linear, modelo inteiro misto e experimentos executados via simulações. Nos testes de programação não linear e inteira mista, os autores relataram que, por mais que as mesmas se mostrassem bem-sucedidas para problemas de pequena escala, qualquer uma das técnicas pode consumir muito tempo na otimização de um caso de paciente real.

[Freitas et al., 2020] propuseram um modelo de otimização não linear inteiro misto para o problema BAO e FMO para planejamento de radioterapia, em que mesmos utilizaram duas imagens reais de tomografia computadorizada de casos de próstata.

[Holder, 2003] propôs um modelo de programação linear para o problema FMO, utilizando o método de pontos interiores. A partir disso, um protótipo de sistema de tratamento chamado Radiotherapy optimAl Design foi desenvolvido usando o software MATLAB.

[Ehrgott e Holder, 2014] publicaram um artigo de revisão sobre métodos de PO em radiação oncológica para diferentes modelos que permeiam o problema. No que diz respeito ao caso FMO, que é o problema de interesse neste trabalho, a formulação geral é apresentada como em (2) e o modelo denominado desvio de dose.

$$min\ \{||D(x) - T||_p : x \geq 0\} \tag{2}$$

Os dados de entrada necessários neste problema são a matriz de absorção de dose D e o vetor de prescrição de dose T. A matriz de absorção de dose quantifica a intensidade de radiação que chega ao organismo, que é diferente nos diversos tecidos, geralmente classificados como nobres, saudáveis (ou normais) e de tumor, este último nomeado por Volume Alvo de Planejamento

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

(*Planning Target Volume* ou PTV). A saída do modelo é o vetor x que representa fluência de dose sob uma coleção de ângulos de feixe, que neste modelo, devem ser previamente definidos.

O parâmetro p define a norma (métrica) usada para medir os desvios e sob uma perspectiva de modelagem, o valor de p deve ser selecionado para ajustar a ênfase desejada em problemas com grandes desvios. Se $p = 1$, o problema é linear, e então calcula-se a diferença entre a dose absorvida em cada tipo de tecido e sua respectiva prescrição ou limite. Se $p = 2$, o problema é quadrático, e então calcula-se a diferença quadrática entre a dose absorvida em cada tipo de tecido e sua respectiva prescrição ou limite. A norma é definida em (3).

$$\|D(x) - T\|_p = \sum_{i=1}^{m} (\|D_i(x) - T_i\|^p)^{\frac{1}{p}} \tag{3}$$

No sentido de produzir soluções que permitam melhor interpretação clínica, ou seja, que também considerem os diferentes tecidos, o modelo que distingue os desvios é escrito como em (4).

$$\begin{aligned} \min \{ & \lambda_{PTV} \|D_{PTV}(x) - T_{PTV}\|_p + \lambda_{NOBRE} \|D_{NOBRE}(x) - T_{NOBRE}\|_p \\ & + \lambda_{NORMAL} \|D_{NORMAL}(x) - T_{NORMAL}\|_p : x \geq 0 \} . \end{aligned} \tag{4}$$

Os subscritos PTV, $NOBRE$ e $NORMAL$ indicam os tipos de tecidos. Os escalares λ permitem ponderar certo grau de importância dada aos diferentes tecidos.

Note que cada tipo de modelo pode ser alterado para representar uma situação diferente conforme condições clínicas, como inserção de restrições de volume de dose, limites rígidos de prescrição de dose, inserção de ângulos não opostos, entre outros. O ponto que desejamos enfatizar é que diferentes modelos podem ser construídos bem como diferentes solucionadores utilizados.

3. Materiais e Métodos

Este trabalho propõe a utilização do modelo (4) sob o ponto de vista das normas $p = 1$ (Instância N1) e $p = 2$ (Instância N2), com o propósito de experimentar dois diferentes modelos com dois diferentes solucionadores e analisar os resultados obtidos na aplicação em um estudo de caso.

Os materiais utilizados nos experimentos são provenientes de um caso de próstata, cujos dados compartilhados se referem a um caso de radiação de intensidade modulada (IMRT), obtido de [Craft et al., 2014]. A Figura 1 mostra as áreas delimitadas indicando o reto (*Rectum*), a bexiga (*Bladder*), os tecidos do corpo (*Body*) e a região do corpo do paciente onde as células cancerígenas estão localizadas o Volume Alvo de Planejamento (PTV). O alvo mais alto de prescrição é o (*PTV_68*) na região da próstata.

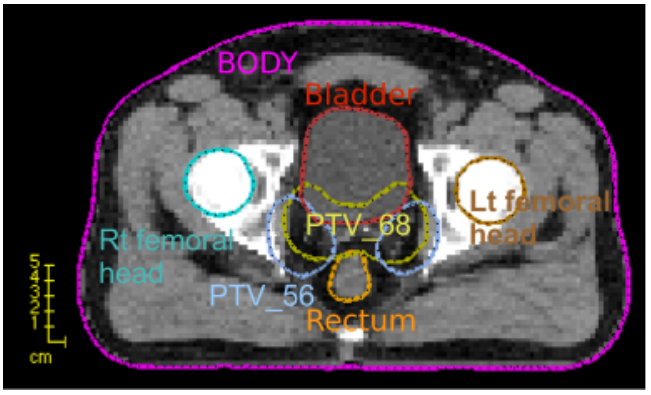
A prescrição que envolve o parâmetro T consiste em fornecer 60 unidades de dose (Gy) ao alvo (PTV) e nenhuma dose aos demais tecidos.

A Tabela 1 contém os dados gerais e os utilizados no modelo. De um total de 180 ângulos de feixe com uma resolução de 1cm x 1cm e 25.404 sub-feixes, foram utilizados cinco feixes coplanares equidistantes (refere-se coplanar para os feixes onde os ângulos *couch* é fixado em 0°) em ângulos do *gantry* 0°, 72°, 144°, 216° e 288°, os quais foram escolhidos por serem ângulos recorrentes na prática clínica. O número total de sub-feixes em cada respectivo ângulo corresponde a 157, 129, 152, 153, e 130, com um total de 721 sub-feixes, dos quais serão utilizados apenas aqueles que entregam dose significativa ao alvo.

Os experimentos foram realizados em um notebook equipado com um sistema operacional de 64 bits (Windows 8.1), processador Intel(R) Core(TM) i3-2330M, com 6G de RAM DDR3. No ambiente do Jupyter Notebook v6.4.8, foi utilizada a linguagem de Programação Julia v1.8.

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

Figura 1: Corte de Tomografia Computadorizada de Próstata



[Craft et al., 2014]

Tabela 1: Característica dos dados - Caso de Próstata

	Número de de feixe	**Total de Subfeixes**	**Tamanho de feixes alvo**	**Resolução dos Voxels**	**PTV**	**Número de voxels**
Arquivo	180	25.404	1x1cm	(3.0, 3.0, 3.0)	9.491	690.373
Modelo	5	721	1x1cm	(3.0, 3.0, 3.0)	*6.770	690.373

Volume Alvo = *PTV_68

Os solucionadores empregados para a resolução do modelo foram os solvers CPLEX v22.1.1.0 e Gurobi v0.11.4 (licença acadêmica). O problema foi modelado através do software de modelagem JuMP v1.4.0, uma vez que ele se conecta aos solucionadores numéricos de forma simples.

4. Resultados e Discussões

A função objetivo, o tempo computacional e número de iterações para os modelos das instâncias N1 e N2 são apresentados na Tabela 2. Os pesos das funções objetivo foram definidos 0.7 para λ_{PTV} e 0.1 para λ_{NOBRE} e λ_{NORMAL}, considerando a priorização de entrega da dose prescrita no tumor.

Tabela 2: Resumo dos resultados computacionais utilizando as Instâncias N1 e N2

	Instância N1		**Instância N2**	
	Gurobi	**CPLEX**	**GUROBI**	**CPLEX**
Função Objetivo	4.53391378	4.533873	1.19509684e+02	1.1950968e+02
Tempo (segundos)	1192.86	617.91	1.83	1.86
Número de Iterações	380	13475	16	12

Para a instância N1, o tempo de resolução pelo CPLEX (cerca de 10 minutos) é bem menor do que o Gurobi (cerca de 20 minutos). Na instância N2, o tempo para obter a solução em ambos solucionares é bem próximo. No geral, o modelo linear consome maior tempo.

Devido aos problemas formulados pertencerem a classes diferentes, sendo um PL na instância N1 e um PNL (modelo quadrático) na instância N2, métodos diferentes de resolução são utilizados o que implica em valores diferentes para a função objetivo. Apresenta-se a instância N1 com um valor de 4.54 Gy de mínima soma de desvios de dose e a instância N2 com 120Gy de soma quadrática dos desvios. Vale ressaltar que, para este tipo de problema, as informações mais

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

relevantes e que serão apresentadas a seguir referem-se a tempo computacional, dose emitida por feixe e dose absorvida pelos tecidos. Os resultados foram extraídos a partir do solucionador Gurobi para ambas as instâncias.

Na instância N1, de um total de 721 sub-feixes, apenas 534 emitiram radiação, enquanto na instância N2, foram 544 sub-feixes. A Tabela 3 apresenta resultados de dose média emitida por feixe, desvio padrão, dose mínima e dose máxima de cada feixe, para cada instância. Em ambas instâncias o desvio padrão tem uma alta variação em relação a média, indicando uma variabilidade significativa dos dados. Os sub-feixes que não não emitiram dose foram desconsiderados para o cálculo de média dos respectivos feixes. Observando os valores mínimos e máximos de dose emitida por cada feixe tem-se que a dose mínima da instância N1 é relativamente maior que a dose mínima da instância N2 em quase todos os feixes.

Tabela 3: Intensidade de dose por Feixe de Radiação das Instâncias N1 e N2

	Instância N1				**Instância N2**			
	$\bar{x}$	s	Min.	Max.	$\bar{x}$	s	Min.	Max.
Gantry 0°	995.07	768.30	12.27	2557.12	1640.38	1013.85	2.72.	3439.87
Gantry 72°	2692.38	1525.48	106.00	7785.16	2808.53	1357.32	752.02	6200.17
Gantry 144°	1452.38	1014.92	16.39	3493.34	1556.58	1037.37	34.56	3112.64
Gantry 216°	845.18	617.74	63.07	2835.66	1555.81	959.50	56.55	3531.79
Gantry 288°	4363.39	1489.85	1126.99	7847.11	2553.10	1434.84	206.21	6069.95

$\bar{x}$ = Dose Média (Gy) , s= Desvio Padrão, Min = Valor Mínimo , Max= Valor Máximo

As Figuras 2 e 3 ilustram a dose média por feixe de radiação em cada instância. Tem-se maior emissão de dose nos Gantrys 72° e 288°, em ambas instâncias. Observa-se também que na instância N1, os Gantry 0° e Gantry 216° emitem dose média menores que os da instância N2.

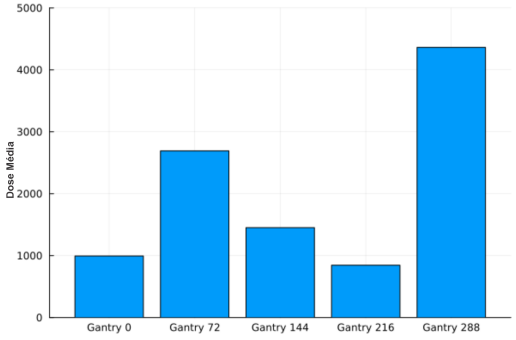


Figura 2: Intensidade de Dose - instância N1

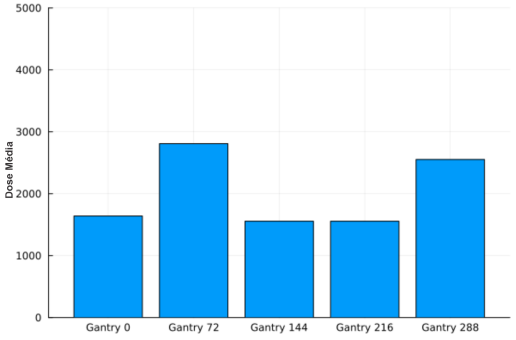


Figura 3: Intensidade de Dose - instância N2

Os boxplots das instâncias N1 e N2 são apresentados nas Figuras 4 e 5. Para a instância N1 (Figura 4) é possível constatar pelo terceiro quartil (Q3) que tecidos de Reto e Bexiga recebem valores próximos a 30Gy de dose, com comportamento assimétrico. Já os tecidos de tumor (PTV) recebem em torno de 60Gy e embora indique certa simetria, há existência de muitos *outliers*. Para a instância N2 (Figura 5) o terceiro quartil para os tecidos de Reto fica em torno de 10Gy e Bexiga 20Gy. Em ambos há presença de muitos pontos de *outliers* haja vista a grande variância nos sub-feixes. Para a região PTV, a mediana fica em torno de 60Gy, como é desejado, porém apresenta também diversos *outliers*.

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

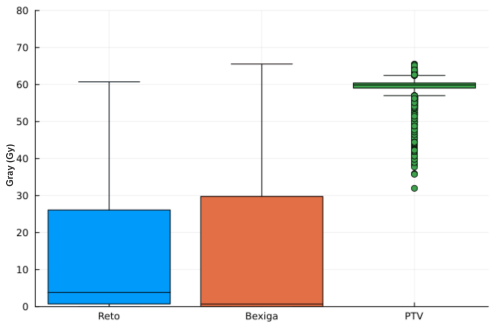


Figura 4: Boxplot - Instancia N1

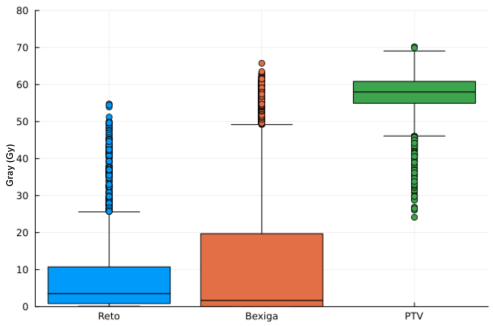


Figura 5: Boxplot - Instancia N2

A Tabela 4 apresenta a média, o desvio padrão e a variância de dose que atinge cada órgão (dose recebida). Em geral, os voxels de tumor para instância N1 recebem em média 59.197 Gy, enquanto para a instância N2 o valor fica em torno de 57.154 Gy. Considerando que a dose prescrita para o tumor é de 60 Gy, os resultados da solução encontrada mostram uma boa cobertura da estrutura de tumor.

Tabela 4: Dose média recebida nos diferentes tecidos - Instâncias N1 e N2

	Instância N1			**Instância N2**		
Tecidos	$\bar{x}$	s	s^2	$\bar{x}$	s	s^2
Reto	14.604	18.732	350.892	8.534	11.41	130.410
Bexiga	15.704	23.113	534.226	13.327	20.040	401.605
PTV	59.197	2.718	7.391	57.154	5.527	30.551

$\bar{x}$= Dose Média (Gy) recebida, s= Desvio Padrão, s^2= Variância

A Tabela 5, extraída de [Obal, 2016], contém informações quanto aos limites de dose por percentual da região dos órgãos de risco (bexiga e reto). Para o caso de reto, por exemplo, V75<15% significa que até 15% do reto pode receber mais de 75 Gy. Esta Tabela é a referência utilizada na avaliação de resultados obtidos neste trabalho para o histograma dose-volume (DVH- do inglês *dose-volume histogram*). Comumente o DVH é usado para avaliar a qualidade clínica dos planos de radioterapia. As curvas DVH mostram a porcentagem do volume da estrutura que recebe pelo menos uma dose específica ou mais. Para avaliar se o plano de radioterapia atende às restrições desejadas, o histograma indica a deposição de dose por percentual para os órgãos de risco e no tumor. Quanto menor a dose nos órgãos de risco, mais eles são preservados.

Tabela 5: Limites percentuais nos órgãos de risco, adaptado de [Obal, 2016]

	Órgão	
	Reto	**Bexiga**
Limites de dose por percentual	V75 <15% V70<20% V65<25% V60<35% V50<50%	V80<15% V75<25% V70<35% V65<50%

Em resumo, se um plano de tratamento obedece às restrições de dose por volume nos

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

órgãos de risco apresentados na Tabela 5 e a dose no PTV é a prescrita pelo médico oncologista, ele é considerado aceitável.

As Figuras 6 e 7 apresentam o histograma dose-volume para nosso estudo de caso. Ambos os planos são aceitáveis. Ao comparar as curvas DVH, a cobertura de dose nos voxels para a instância N2 é menor em relação a instância N1, em todos tecidos: PTV (tecido alvo), reto e bexiga.

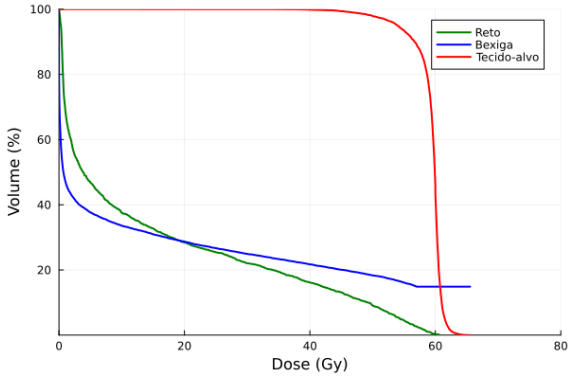


Figura 6: DVH - Instância N1

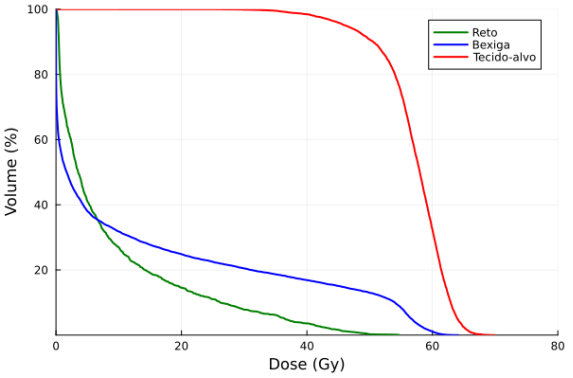


Figura 7: DVH - Instância N2

5. Consideracões Finais

Este trabalho apresentou resultados de experimentos computacionais em duas instâncias N1 e N2, utilizando a ferramenta Julia com os solucionadores CPLEX e Gurobi, para obtenção de solução do problema de fluência de feixe em radioterapia.

A solução encontrada para os diferentes modelos em diferentes solucionadores permitiu analisar valores de dose emitida e dose recebida. Os dois modelos apresentaram boa performance pra otimização de mapa de fluência no planejamento de radioterapia, tanto em tempo computacional quanto em qualidade de solução.

Ao utilizar os pesos propostos nas funções objetivo (0.7 para λ_{PTV} e 0.1 para λ_{NOBRE} e λ_{NORMAL}), as soluções encontradas apresentaram boa cobertura do tumor e respeitavam os limites percentuais para os diferentes tecidos. A metodologia apresentada mostra que diferentes resultados podem ser obtidos de um modelo para outro, tendo em vista o planejamento personalizado da radioterapia. Cada paciente é único e uma abordagem metodológica que auxilie no planejamento deve levar isso em consideração.

Desta forma, a apresentação de diferentes soluções em relação à cobertura do tumor e percentual de dose por volume nos órgãos de risco, devem ser avaliados de modo que atenda a necessidade do tratamento específico para cada paciente.

Referências

Bahr, G., Kereiakes, J., e Horwitz, H. (1968). The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology*, p. 686–693.

Brahme, A. (1988). Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiotherapy and oncology*, 12:129–140.

Craft, D., Bangert, M., Long, T., Papp, D., e Unkelbach, J. (2014). Shared data for intensity modulated radiation therapy (imrt) optimization research: the cort dataset. *Gigascience*, 3(1).

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948

Ehrgott, M. e Holder, A. (2014). Operations research methods for optimization in radiation oncology. *Journal of Radiation Oncology Informatics*, 6(1):1–41.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Pineros, M., Znaor, A., e Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149: 778–789.

Freitas, J., Florentino, H., Benedito, A., e Cantane, D. (2020). Optimization model applied to radiotherapy planning problem with dose intensity and beam choice. *Applied Mathematics and Computation*, 387.

Goldbarg, M. C. e Luna, H. P. L. (2005). *Otimização Combinatória e Programação Linear*. Elsevier, Rio de Janeiro, 2ed edition.

Hillier, G. J., F. S.; Lieberman (2006). *Introduction to Operations Research*. McGraw-Hill, New York, 8th edition.

Holder, A. (2003). Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Healt Care Management Science*, (6):5–16.

Luenberger, D. G. e Ye, Y. (2016). *Linear and Nonlinear Programming*. Springer International Publishing Switzerland, New York.

Obal, T. M. (2016). Desenvolvimento e avaliação de matheurísticas para o combinado problema do posicionamento dos feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia.

Shepard, D. M., Ferris, M. C., Olivera, G. H., e Mackie, T. R. (1999). Optimizing the delivery of radiation therapy to cancer patients. *SIAM Review*, 41(4):721–744. URL `https://doi.org/10.1137/S0036144598342032`.

DOI: 10.59254/sbpo-2023-174948
http://live-proceedings.pantheonsite.io/p/174948