

# **PLANEJAMENTO DE DOSE NA RADIOTERAPIA ATRAVÉS DE METODOLOGIA MULTIOBJETIVO**

**Thalita Monteiro Obal**

PPMNE - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
AV CEL F. H DOS SANTOS, S/N, JD DAS AMÉRICAS, CURITIBA-PR  
thalimonteiro@hotmail.com

**Simone Aparecida Miloca**

PPMNE - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
AV CEL F. H DOS SANTOS, S/N, JD DAS AMÉRICAS, CURITIBA-PR  
smiloca@gmail.com

**Neida Maria Patias Volpi**

Universidade Federal do Paraná  
Av Cel Francisco H dos Santos, s/n, Jardim das Américas, Curitiba-Pr  
neidavolpi@gmail.com

## **RESUMO**

A técnica de radioterapia tem sido uma das principais alternativas para o tratamento de diversos tipos de câncer na atualidade. Com o desenvolvimento tecnológico, principalmente tratando-se da Radioterapia Conformacional 3D, aplicações envolvendo técnicas matemáticas e algoritmos vem sendo propostas para auxiliar na elaboração de um bom plano de tratamento. Este trabalho tem por objetivo apresentar um modelo de Programação Linear Multiobjetivo para o problema de intensidade de dose cujo foco é determinar a melhor distribuição de dose por campo de radiação, de modo que a dose entregue ao tumor seja a prescrita pelo médico e que afete o mínimo possível os tecidos nobres e saudáveis. Um caso teste de câncer de próstata foi utilizado como exemplo numérico do modelo apresentado e a Fronteira Pareto-Ótima é gerada utilizando-se o método da função ponderada.

**PALAVRAS CHAVE. Radioterapia Conformacional 3D. Programação Multiobjetivo. Método da Função Ponderada.**

## **ABSTRACT**

The technique of radiotherapy has been one of the main alternatives for the treatment of several types of cancer today. With technological development, especially in the case of 3D conformal radiotherapy, applications involving mathematical techniques and algorithms have been proposed to help in developing a good treatment plan. This paper aims to present a model for multiobjective linear programming problem of dose

intensity whose focus is to determine the best dose distribution of radiation field, so that the dose delivered to the tumor to be prescribed by the doctor and that affects the minimum the noble and healthy tissues. A test case of prostate cancer was used as an example of the numerical model and Pareto-Optimal Frontier is generated using the method of weighted function.

**KEYWORDS. 3D Conformal Radiotherapy. Multiobjective Programming. Method of Weighted Function.**

## 1. Introdução

A técnica de radioterapia é uma das mais importantes alternativas para o tratamento de câncer na atualidade. Este tipo de tratamento se fundamenta no bloqueio ou destruição da divisão celular das moléculas de DNA que compõe o tumor e consiste em irradiar o tumor de forma a maximizar o efeito de radiação sobre os tecidos afetados, minimizando os impactos nocivos sobre os demais tecidos do organismo. Para combater este mal, muito se tem investido em tecnologia e pesquisa.

Grande parte dos centros de tratamento de radioterapia brasileira conta com modernos equipamentos para emissão de radiação, os aceleradores lineares. Esses aparelhos trabalham com apoio computacional, capazes de auxiliar o plano terapêutico para um planejamento de tratamento conformacional tridimensional.

Os sistemas computacionais de apoio à decisão desempenham um papel central ao permitirem a manipulação de imagens e a simulação dos efeitos de um esquema de tratamento, pois permitem a reconstrução volumétrica tridimensional do paciente, além de tornar capaz a experimentação de conjuntos de solução diferenciada para cada caso, em relação ao ângulo de incidência de radiação e à distribuição de dose.

Tais sistemas computacionais, entretanto, podem atingir custos de implantação e manutenção bastante elevados, além de não realizarem procedimentos automáticos de otimização, o que fica a cargo da experiência e intuição do planejador ou pela abordagem de tentativa e erro, que pode gerar uma solução longe da ótima.

Diante das diversas decisões que o planejador deve tomar, sob o ponto de vista matemático, a radioterapia conformacional 3D envolve situações em que problemas de otimização multiobjetivo de grande porte aparecem. Neste contexto há de se considerar três problemas:

- O problema geométrico;
- O problema da intensidade de dose;
- O problema da modulação das lâminas.

O primeiro problema visa determinar o conjunto ótimo de direções para os feixes de radiação e consiste em emitir alta dosagem de radiação no tumor, suficiente para sua eliminação de forma que minimize a quantidade de radiação nos tecidos vizinhos ao tumor, reduzindo a área afetada e, assim, diminuindo complicações nestas áreas críticas.

Nos últimos anos, diversas são as estratégias usadas na busca de soluções para este primeiro problema. Goldberg (2009) propõe, de maneira inovadora, que o problema da seleção das direções dos feixes seja feita por uma técnica denominada de isocentros variáveis. O modelo de programação matemática multiobjetivo é solucionado por meio do Algoritmo Transgenético, introduzido pelo autor, e também com um Algoritmo Genético Multiobjetivo com finalidade comparativa. Outra abordagem para este problema é apresentada por Araújo (2010). Ele propõe um modelo genérico de

otimização para o plano de tratamento radioterápico, e utilizam três metaheurísticas denominadas MOGA, MOSA E MOTS para buscar suas soluções.

Com os feixes já definidos, o problema da intensidade de dose busca determinar a melhor distribuição de dose por campo de radiação de modo que a dose que chega ao tumor seja a prescrita pelo médico e a dose que chega aos demais tecidos seja a mínima possível.

Para este problema, encontram-se na literatura abordagens via programação linear, inteira, multiobjetivo e metaheurísticas. Viana (2010) formula o problema da intensidade de dose proposto em Holder (2003), levando em consideração fatores para a correção da heterogeneidade na composição dos diferentes tipos de tecidos irradiados, baseados nas proporções entre seus diferentes coeficientes de atenuação linear.

Já o terceiro problema procura estabelecer a melhor abertura das lâminas em colimadores multilâminas, de modo a tomar a forma do tumor, atingindo assim a menor quantidade de tecidos saudáveis e nobres. Este problema é matematicamente abordado por Cambazard (2009).

Os três problemas têm o objetivo central de fornecer a dose necessária para eliminar o tumor, atingindo a menor área com a menor dose possível os órgãos sadios, chamados tecidos nobres, assim como os demais tecidos do organismo, chamados tecidos sadios.

Observe que os problemas são caracterizados por mais de um objetivo, ou seja, a preocupação não é somente irradiar o tumor de forma a maximizar o efeito da radiação sobre os tecidos afetados, mas também deve haver preocupação quanto a minimização dos impactos nocivos sobre os demais tecidos do organismo, por isso o modelo pode ser formulado como um modelo de otimização multiobjetivo.

A utilização de ferramentas que sejam capazes de gerar conjuntos de soluções otimizadas em relação ao impacto em áreas atingidas pela radiação é de grande ajuda ao planejador. Este trabalho terá como foco o problema da intensidade de dose em tratamentos de câncer por radioterapia, e um modelo de programação linear multiobjetivo construído para tal problema.

## 2. Formulação do Problema de Intensidade de Dose

Supondo que se tenha um conjunto de  $k$  feixes de radiação previamente definidos, o problema é modelado considerando uma região do corpo humano obtido de um corte de imagem tomográfica, como o apresentado na Figura 2.1.

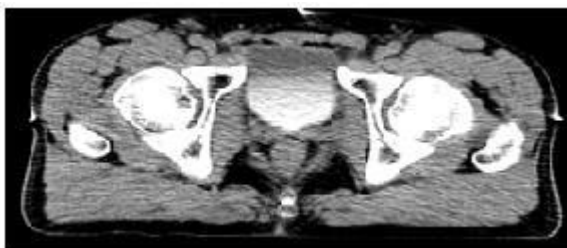


FIGURA 2.1 – Corte Tomográfico da Região da Próstata

Esta região é representada por uma rede de pixels, em que cada pixel é considerado parte do tecido saudável, nobre ou do tumor.

O modelo multiobjetivo que será apresentado na seção 3 busca determinar a quantidade de dose que deverá sair de cada campo de radiação,  $x_k$ , considerando a diferente absorção de dose do tecido representado por cada pixel, buscando a melhor configuração que permita com que a dose que chegue ao tumor seja suficiente para destruí-lo e que respeite os limites de dose nos tecidos nobres e saudáveis.

## 2.1. Matriz de Absorção da Dose

A dose que sai de cada campo de radiação não é a mesma que chegará ao tumor. Existem diversos fatores que atenuam a dose, de modo que em cada região do organismo, ou melhor, em cada pixel, há diferente absorção da dose. Sendo assim, em primeiro lugar é necessário construir uma matriz que irá quantificar a absorção de dose por pixel, a cada unidade de radiação emitida por campo. Seja  $F^k$  a matriz da medida dos fatores que influenciam a perda de energia (por campo de radiação  $k$ , a cada pixel  $(i, j)$ ).

Um dos fatores incluídos em  $F^k$ , por exemplo, é o *PDP* (Percentual de Dose Profunda), o qual pode ser medido experimentalmente. Este fator quantifica a radiação que é recebida em função da profundidade em relação à dose emitida, cujo comportamento pode ser visualizado por meio do gráfico da Figura 2.2.

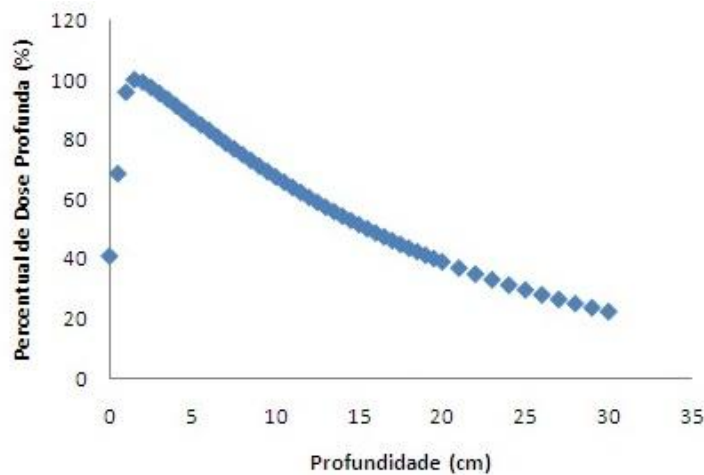


FIGURA 2.2 – Perfil de atenuação do feixe de radiação em água com relação à profundidade

Seja  $C^k$  a matriz que identifica os pixels atingidos pelo campo  $k$ , de maneira que:

$$c_{ij}^k = \begin{cases} 1 & \text{se o pixel } (i, j) \text{ é atingido pela radiação emitida pelo campo } k \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

Para se obter uma única matriz  $A^k$  que considera todos os fatores que influenciam a absorção da radiação em cada pixel, é necessário ainda considerar a matriz dos fatores de absorção devido à heterogeneidade na composição dos tecidos irradiados. Uma forma de analisar esta diferente absorção é pelo tom de cinza da imagem tomográfica, analisada na matriz  $CT$ .

Os valores de  $ct_{ij}$  são valores entre zero e um, de modo que quanto mais escura a imagem, este valor se aproxima de zero, e quanto mais clara, o valor se aproxima de um. Logo, regiões do organismo que na imagem de tomografia são mais claras, como osso, por exemplo, absorvem mais energia que as regiões escuras.

Desta forma, a matriz que considera todos os fatores de absorção de energia é dada por:

$$A^k = CT * F^k * C^k$$

O símbolo " $*$ " representa a multiplicação ponto-a-ponto dos elementos das matrizes.

Como existem objetivos diferentes quanto aos tecidos nobres, saudáveis e de tumor, no sentido de aplicar a dose prescrita pelo médico no tumor, preservando os tecidos nobres e saudáveis, sejam as matrizes  $I_n$ ,  $I_s$  e  $I_t$  as quais indexam cada pixel como nobre, saudável ou tumor, respectivamente.

$$I_n = \begin{cases} 1 & \text{se o pixel } (i,j) \text{ é tecido nobre} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$I_s = \begin{cases} 1 & \text{se o pixel } (i,j) \text{ é tecido saudável} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$I_t = \begin{cases} 1 & \text{se o pixel } (i,j) \text{ é tumor} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

Então:

$$A_n^k = A^k * I_n$$

$$A_s^k = A^k * I_s$$

$$A_t^k = A^k * I_t$$

representam as matrizes de absorção da dose nos pixels nobres, saudáveis e de tumor, respectivamente, para cada campo  $k$ .

## 2.2. Funções Objetivo e Restrições do Problema

Deseja-se determinar a quantidade de dose a ser emitida por cada campo de radiação, isto é, os valores de  $x_k$ , restrita a limites de dose para cada tipo de tecido e considerando a atenuação sofrida pela dose emitida devido diversos fatores.

A determinação da dose emitida deve ser de tal maneira que a dose que chega aos pixels saudáveis e nobres seja a mínima possível e que a dose no tumor seja a mais próxima da prescrita pelo médico.

Para isso, consideram-se no modelo os desvios de dose por pixel, permitindo certa flexibilidade na escolha da dose. As matrizes  $\theta$ ,  $\delta$  e  $\varepsilon$  representam os desvios de dose e são variáveis livres.

$$\theta = \theta^+ - \theta^-$$

$$\delta = \delta^+ - \delta^-$$

$$\varepsilon = \varepsilon^+ - \varepsilon^-$$

As matrizes  $\theta^+$ ,  $\delta^+$  e  $\varepsilon^+$  representam matrizes de desvios de dose excedente nos pixels referentes aos tecidos nobres, saudáveis e de tumor, respectivamente. Já as matrizes  $\theta^-$ ,  $\delta^-$  e  $\varepsilon^-$  representam matrizes de desvios de dose deficitária nos pixels de tecidos nobres, saudáveis e de tumor, respectivamente.

Seja  $x_k$  a dose emitida pelo campo  $k$ . A dose que chega aos pixels nobres e saudáveis deve respeitar os limites superiores de dose  $S_n$  e  $S_s$ , respectivamente. Então:

$$\sum_{k=1}^m x_k A_n^k \leq S_n I_n$$

$$\sum_{k=1}^m x_k A_s^k \leq S_s I_s$$

em que  $m$  representa o número de campos de radiação a serem utilizados.

Considerando que para cada pixel pode haver certa flexibilidade na escolha da dose absorvida, as restrições ficam assim reescritas:

$$\sum_{k=1}^m x_k \cdot A_n^k = S_n \cdot I_n + \theta$$

$$\sum_{k=1}^m x_k \cdot A_s^k = S_s \cdot I_s + \delta$$

Além disso, a dose que chega aos pixels de tumor deve ser igual à dose prescrita pelo médico. Desta forma, a constante  $D$  representa a quantidade de dose que deverá chegar ao tumor.

$$\sum_{k=1}^m x_k \cdot A_t^k = D \cdot I_t$$

Também para os pixels de tumor, considera-se uma flexibilidade de dose absorvida, representada na matriz  $\varepsilon$ .

$$\sum_{k=1}^m x_k \cdot A_t^k = D \cdot I_t + \varepsilon$$

As variáveis do modelo  $x_k$ ,  $\theta^+$ ,  $\theta^-$ ,  $\delta^+$ ,  $\delta^-$ ,  $\varepsilon^+$  e  $\varepsilon^-$  devem ser todas não negativas.

Como se deseja obter a mínima dose nos pixels nobres e saudáveis, duas funções objetivo consistem em minimizar os desvios de dose excedente nos pixels de tecidos nobres e saudáveis. Além disso, como se deseja que a dose que chega ao tumor seja a mais próxima da prescrita pelo médico, o terceiro e quarto objetivo são minimizar as matrizes de desvios de dose de excesso e de falta de dose no tumor.

Desta forma, as funções objetivo são:

$$\text{Min } f(\theta) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \theta_{ij}^+$$

$$\text{Min } f(\delta) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \delta_{ij}^+$$

$$\text{Min } f(\varepsilon^+) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \varepsilon_{ij}^+$$

$$\text{Min } f(\varepsilon^-) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \varepsilon_{ij}^-$$

em que  $l$  e  $c$  representam o número de linhas e colunas das matrizes  $\theta^+ = (\theta^+_{ij})$ ,  $\delta^+ = (\delta^+_{ij})$ ,  $\varepsilon^+ = (\varepsilon^+_{ij})$  e  $\varepsilon^- = (\varepsilon^-_{ij})$ .

### 3. Modelo para aplicação do Método da Função Ponderada

Na solução de problemas multiobjetivos, dois aspectos importantes são considerados: busca de soluções e tomada de decisões. Quanto às soluções, não há uma solução ótima com relação a todos os objetivos, mas sim um conjunto de soluções denominadas soluções eficientes (ou Pareto-Ótimo), no qual nenhuma solução é melhor que outra solução para todos os objetivos. A imagem do conjunto Pareto-Ótimo é chamada Fronteira de Pareto. Quanto à decisão, o decisor é o responsável pela escolha de uma solução eficiente particular que pondere os objetivos globais do problema.

O método a ser utilizado para obtenção da fronteira de Pareto no problema apresentado na seção 2.2 é o Método da Função Ponderada que é um dos métodos clássicos de otimização multiobjetivo. Este método consiste em transformar o problema multiobjetivo original em um problema escalar mono-objetivo usando pesos diferentes para cada objetivo. Para obtenção de soluções Pareto-Ótimo, resolve-se iterativamente o problema considerando diferentes vetores de pesos positivos.

Desta forma, as funções objetivo são reescritas como apresentado a seguir.

$$\text{Min} \left( \alpha \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \theta_{ij}^+ + \beta \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \delta_{ij}^+ + \gamma_1 \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \varepsilon_{ij}^- + \gamma_2 \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c \varepsilon_{ij}^+ \right)$$

sujeito a

$$\sum_{k=1}^m x_k \cdot A_n^k + \theta = S_n \cdot I_n$$

$$\sum_{k=1}^m x_k \cdot A_s^k + \delta = S_s \cdot I_s$$

$$\sum_{k=1}^m x_k \cdot A_t^k + \varepsilon = D \cdot I_t$$

$$\theta = \theta^+ - \theta^-$$

$$\delta = \delta^+ - \delta^-$$

$$\varepsilon = \varepsilon^+ - \varepsilon^-$$

$$x_k, (\theta_{ij}^+), (\theta_{ij}^-), (\delta_{ij}^+), (\delta_{ij}^-), (\varepsilon_{ij}^+), (\varepsilon_{ij}^-) \geq 0$$

em que  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$  representam os pesos relacionados às respectivas matrizes de desvio de dose  $\theta^+$ ,  $\delta^+$ ,  $\varepsilon^-$  e  $\varepsilon^+$ .

#### 4. Um Estudo de Caso

O caso teste para exemplo numérico do modelo se refere a um câncer de próstata. Esta escolha é devido ao fato de estar localizado numa região anatômica mais simplificada. Foi considerado um tratamento que utiliza quatro campos de radiação.

Os limites superiores de dose considerados para os tecidos nobres e saudáveis, respectivamente, foram  $S_n = 45 \text{ Gy}$  e  $S_s = 50 \text{ Gy}$ , e a dose que deve chegar ao tumor  $D = 60 \text{ Gy}$ , onde  $Gy$  significa *greys* e representa unidade de energia.

Seja a imagem de referência, em formato DICOM, apresentada na Figura 4.1.

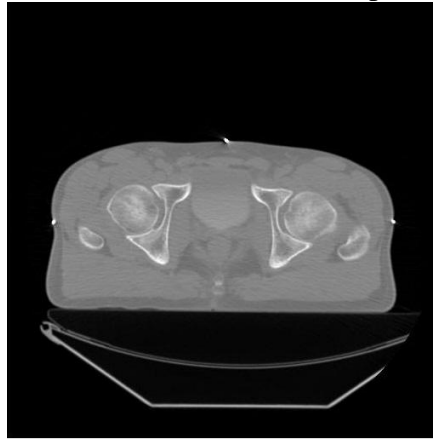


FIGURA 4.1 – Imagem em alta resolução (formato DICOM)

Esta imagem foi manipulada e explorada por meio do software MATLAB R2009b. Inicialmente, com uma rede de pixels de tamanho 512x512, a imagem foi "recortada" pelo comando *imcrop* para que apresentasse apenas a região do corpo do paciente, passando a ter tamanho 220x420.

Em virtude de limitações computacionais, não foi possível trabalhar com as matrizes geradas a partir da imagem original. Foi necessário submetê-la a um processo de redução da quantidade de pixels por meio do comando *imresize*, reduzindo-a a 20% da imagem anterior.

A matriz  $CT$  de tons de cinza, assim como as matrizes:  $C_k$  referente à incidência no pixel  $ij$  pelo campo  $k$ ;  $I_n$  que indexa os pixels de tecido nobre;  $I_s$  que indexa os pixels de tecido sadio;  $I_t$  que indexa os pixels de tecido com tumor, foram obtidas por meio do software MATLAB R2009b.

Foram utilizados para a matriz de absorção de dose  $F_k$ , dados tabelados obtidos em dosimetria (Figura 2.2). Neste estudo de caso, apenas o fator devido ao tipo de tratamento em relação à distância, fator  $PDP$ , será utilizado. Considerou-se um



tratamento foco-isocentro constante, realizado no acelerador linear 600-C com energia de 10Mev, a uma distância de 100cm do isocentro do tumor.

Com estas informações, obtiveram-se as matrizes  $A_n^k$ ,  $A_s^k$  e  $A_t^k$ , para  $k = 1,2,3,4$ .

## 5. Resultados e Discussões

Utilizando a metodologia e modelo descritos no item 3, os resultados foram obtidos por meio do software MATLAB R2009b, sendo a ferramenta *linprog* utilizada para obtenção da fronteira de Pareto.

As Figuras 5.1 e 5.2 mostram a distribuição das soluções no espaço objetivo. Quanto aos objetivos conflitantes, observe que quanto mais próxima a dose a ser aplicada está da dose prescrita, ou seja,  $f(\varepsilon^-)$  próximo de zero, o que é desejável para o tumor, maior é o desvio nos tecidos nobres e saudáveis, o que não é desejado para tais tecidos. Cabe comentar aqui a importância do especialista decisor, que é o responsável pela decisão final em problemas desta natureza.

Para exemplificar, duas execuções do método utilizado para obtenção de soluções Pareto-Ótima são realizadas e mostra-se o que ocorre em cada uma delas por meio dos gráficos de cores das Figuras 5.3 e 5.4. Na primeira execução considerou-se pesos iguais para todos os objetivos e na segunda os pesos são dados priorizando a região do tumor, conforme apresentado na Tabela 1.

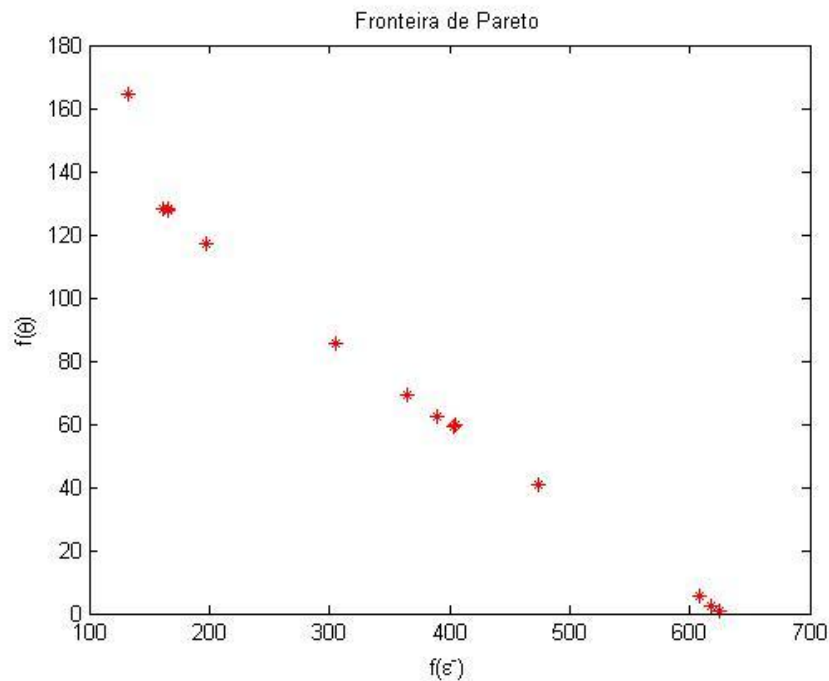


Figura 5.1 – Fronteira de Pareto em relação aos desvios de dose  $\varepsilon^-$  e  $\theta^+$

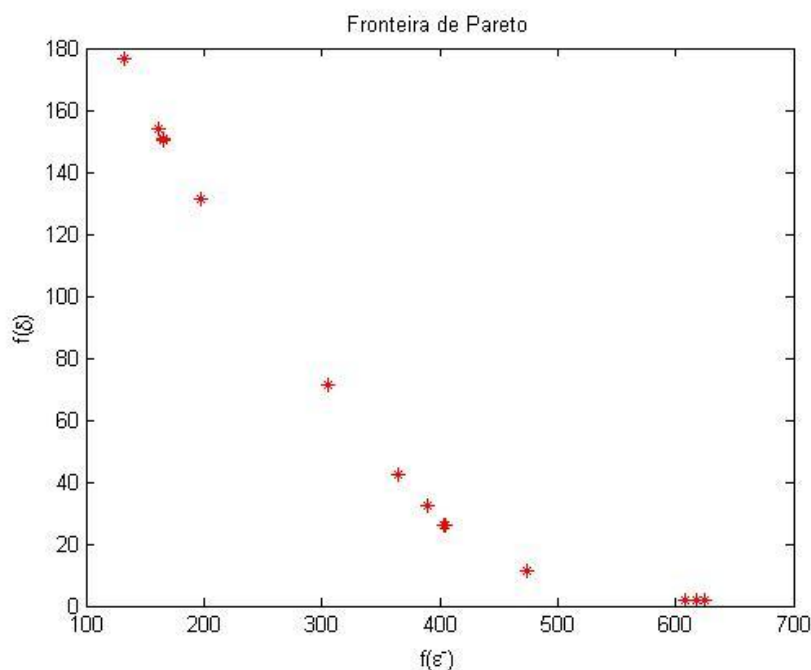


Figura 5.2 – Fronteira de Pareto em relação aos desvios de dose  $\varepsilon^-$  e  $\delta^+$

Tabela 1: Valores obtidos nos testes

Pesos Atribuídos				Funções Objetivo Média				Dose por campo de radiação			
$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\alpha$	$\beta$	$\bar{f}(\varepsilon^-)$	$\bar{f}(\varepsilon^+)$	$\bar{f}(\theta^+)$	$\bar{f}(\delta^+)$	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$
0.25	0.25	0.25	0.25	5.0632	0.1123	0.6437	0.1532	68.4144	23.3654	47.8494	22.9922
0.5	0.5	0	0	0.5636	0.5168	563.0219	812.5437	54.4269	89.6930	4.80e-16	9.94e-17

A função objetivo média apresentada na Tabela 1, equivale à média dos valores obtidos de  $f(\varepsilon^-)$ ,  $f(\varepsilon^+)$ ,  $f(\theta^+)$  e  $f(\delta^+)$  relativa à quantidade de pixels dos tecidos correspondentes atingidos pela radiação. Por exemplo:  $\bar{f}(\varepsilon^-) = \frac{f(\varepsilon^-)}{n_t}$  em que  $n_t$  é o número de pixels de tumor atingido por radiação.

Observa-se pela Figura 5.3 que quando se prioriza igualmente todos os objetivos, as doses serão distribuídas para todos os campos, fazendo com que os tecidos nobres e saudáveis não recebam doses altas. Já quando se prioriza somente o tumor, os tecidos nobres e saudáveis serão fortemente afetados pela radiação, como mostra a Figura 5.4.

As radiações exatas recebidas são observadas nas matrizes de absorção  $A_n^k$ ,  $A_s^k$  e  $A_t^k$ .

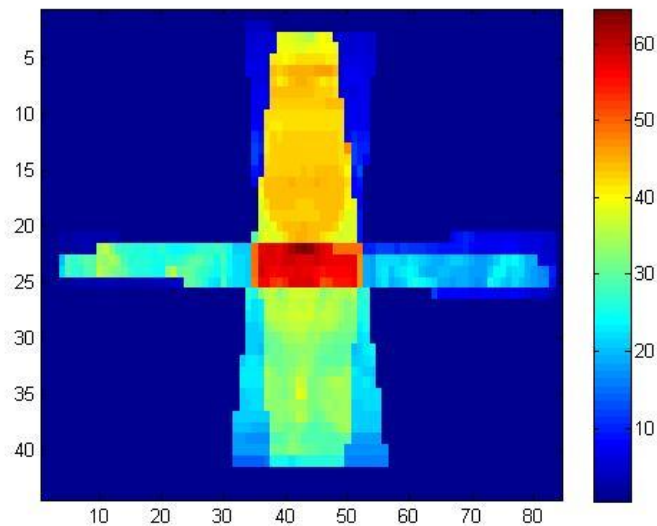


Figura 5.3 - Teste 1

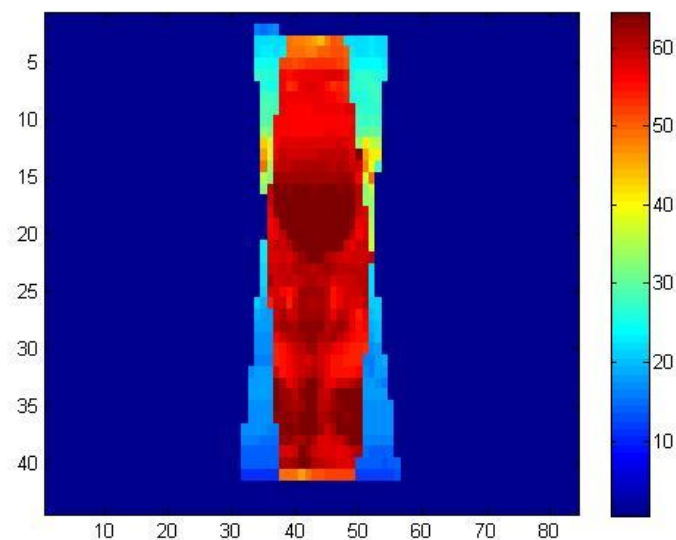


Figura 5.4 - Teste 2

Os resultados mostram que quando não há preocupação de minimização dos desvios de excesso de dose nos pixels nobres e saudáveis, é aplicada uma dose bem elevada em alguns campos de radiação, e praticamente nada de dose por outros, o que resulta numa dose nos tecidos nobres e saudáveis muito maiores do que a restrição de limite de dose imposta. O mesmo não ocorre quando se considera o mesmo grau de importância para a minimização dos desvios de excesso de dose nos pixels nobres, saudáveis e de tumor, assim como de dose deficitária nos pixels de tumor, obtendo uma dose melhor distribuída por campo de radiação.

## 6. Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração da equipe de radioterapia do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba - Paraná, tendo como número 2042 de projeto aprovado pelo Comitê

de Ética na Pesquisa. Thalita Monteiro Obal agradece o apoio da CAPES, por meio de bolsa REUNI.

## **Referências**

ARAUJO, F. S. Um estudo algorítmico para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.

BARBOZA, C.; OLIVEIRA, A. Planejamento do tratamento por radioterapia através de métodos de pontos interiores. *PesquiOper*, v.26, p.1–24, 2006.

CAMBAZARD, H. MAHONY, E. SULLIVAN, B. A Shortest Path-based Approach to the Multileaf Collimator Sequencing Problem. Department of Computer Science, University College Cork, Ireland, 2009.

DEB, K. Multi-objective optimization using evolutionary algorithms. Wiley, 2009.

GOLDBARG, M. C. Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3D, *Pesquisa Operacional*, v.29, n.2, p.239-267, Maio a Agosto de 2009.

HOLDER, A. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods, *Health Care Management Science* 6, 5-16, 2003

VIANA, R. S. Programação Linear aplicada à criação de planejamentos otimizados em radioterapia. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Biometria, IB, UNESP, 2010.