PROGRAMAÇÃO LINEAR APLICADA À CRIAÇÃO DE PLANEJAMENTOS OTIMIZADOS EM RADIOTERAPIA

Rodrigo Sartorelo Salemi Viana

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biometria, IB, UNESP, Câmpus de Botucatu, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2010

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

PROGRAMAÇÃO LINEAR APLICADA À CRIAÇÃO DE PLANEJAMENTOS OTIMIZADOS EM RADIOTERAPIA

Rodrigo Sartorelo Salemi Viana

Orientadora: Profa. Dra. **Helenice de Oliveira Florentino Silva**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biometria, IB, UNESP, Câmpus de Botucatu, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2010

Ficha Catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Viana, Rodrigo Sartorelo Salemi.
Programação linear aplicada à criação de planejamentos otimizados em radioterapia / Rodrigo Sartorelo Salemi Viana. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Botucatu, 2009.
Orientadora: Helenice de Oliveira Florentino Silva
Assunto CAPES: 20904002

1. Biologia celular 2. Radioterapia 3. Biometria

CDD 574.028

Palavras-chave: Otimização; Programação linear; Radioterapia

Dedicatória

Dedico essa dissertação ...

Ao meu pai Sebastião, minha mãe Valéria, minha irmã Daniele e a minha namorada Giovana pelo amor e compreensão nas horas de dificuldades e por acreditarem nos meus ideais. Feliz daquele que tem a sua família ao seu lado nas horas difíceis e nos momentos de alegria.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por todas as graças e proteção que recebi ao longo destes anos. Simplesmente nada seria possível se não fosse pela vontade dele.

Aos meus pais e minha irmã por toda ajuda e apoio concedidos durante a realização deste trabalho. Sem a presença deles todas as minhas conquistas seriam incompletas e algumas até em vão.

Aos meus professores que me acompanham a muitos anos e que ensinaram muito mais que lições de matemática e estatística, especialmente minha orientadora que sempre esteve ao meu lado e com certeza é responsável pelo profissional que serei no futuro.

A professora Dra. Luzia Aparecida Trinca pelo auxílio na teoria estatística que muito enriqueceu este trabalho.

À todos os companheiros de mestrado, especialmente à amizade e colaboração de Ernesto Augusto Bueno da Fonseca Lima e Paulo Roberto da Fonseca Filho.

Aos físicos médicos do Serviço de Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu e da Fundação Pio XII - Hospital do Câncer de Barretos pelos conselhos e apoio técnico fornecidos durante a execução deste trabalho.

Agradeço especialmente à minha namorada Giovana, que nestes últimos anos foi muito importante e esteve presente ao meu lado em várias conquistas alcançadas, exercendo assim um papel fundamental neste capítulo da minha vida.

Agradeço também ao apoio financeiro cedido pela CAPES, sem o qual não seria possível divulgar os resultados da minha pesquisa.

"*Tenha em mente que tudo que você aprende na escola é trabalho de muitas gerações. Receba essa herança, honre-a, acrescente a ela e, um dia, fielmente, deposite-a nas mãos de seus filhos.*"

Albert Einstein

Sumário

Página

LISTA DE FIGURAS **viii**

LISTA DE TABELAS **x**

RESUMO **xi**

ABSTRACT **xii**

1 INTRODUÇÃO **1**

2 REVISÃO DE LITERATURA **3**

2.1 O perfil do câncer no Brasil 3

2.2 A radioterapia como modalidade de tratamento de câncer 3

2.3 Planejamento Conformacional: Radioterapia de Intensidade Modulada 4

2.4 Construção de planejamentos otimizados para radioterapia 9

2.5 Formulação do modelo matemático 11

2.6 Método para resolução do modelo de programação linear 16

2.6.1 Programação Linear 16

2.6.2 O método Primal-Dual de pontos interiores 17

2.7 Segmentação de imagens 27

2.7.1 Estimador de Máxima Verossimilhança 27

2.7.2 Conceitos básicos do Algoritmo EM 28

2.7.3 Mistura Gaussiana 29

3 MATERIAL E MÉTODOS **31**

3.1 Localização e seleção das regiões de interesse 31

3.2 Correção de heterogeneidade na composição dos tecidos irradiados 32

3.3 Implementação do modelo de otimização 35

3.4 Resumo da metodologia utilizada 35

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO **37**

5 CONCLUSÕES **48**

6 PERSPECTIVAS FUTURAS **50**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **51**

ANEXOS **59**

Lista de Figuras

Página

1 Estimativas de novos casos diagnosticados de câncer e o aumento do número de óbitos causados por câncer no Brasil. 3

2 Fluxograma do planejamento inverso. 6

3 Diferença entre os feixes de radiação: a) Planejamento conformacional e b) Planejamento conformacional com IMRT. Adaptado de Webb (2003) 7

4 Colimadores multi-folhas. Fonte: Varian (2009) 8

5 Tomoterapia: a) Colimação do feixe de radiação e b) Realização do tratamento. Fonte: Shepard et al. (1999) 9

6 Imagem de tomografia computadorizada com estruturas anatômicas selecionadas. 11

7 Geometria do cálculo de deposição de dose em (r, θ). 12

8 Estrutura da matriz de deposição de dose A. 13

9 Relação entre as funções $\psi^k(\beta)$ e $\phi_i^k(\beta)$ com o comprimento do passo. 25

10 Procedimento de localização e seleção das regiões de interesse: a) Imagem de tomografia computadorizada, b) Regiões de interesse selecionadas. 32

11 Coeficientes de atenuação linear para diferentes meios absorvedores. 33

12 Manipulação das imagens de tomografia computadorizada: a) Seleção das regiões de interesse, b) Segmentação dos tecidos irradiados, c) Fusão entre a imagem segmentada e a seleção das regiões de interesse. 34

13 Perfil de atenuação do feixe de radiação em água com relação à profundidade. 35

14 Fluxograma do planejamento otimizado considerando a localização das regiões de interesse e a composição dos tecidos irradiados. 36

15 Imagens de tomografia computadorizada utilizadas na criação dos planejamentos otimizados. 38

16 Curvas de isodose obtidas pelos planejamentos otimizados considerando os tons de cinza como pesos adicionais na formulação da matriz A. 40

17 Curvas de isodose obtidas pelos planejamentos otimizados considerando os coeficientes de atenuação linear dos tecidos irradiados como pesos adicionais na formulação da matriz A. 42
18 Contribuição resultante dos pesos otimizados obtidos pelos planejamentos realizados considerando os coeficientes de atenuação linear dos tecidos irradiados como pesos adicionais na formulação da matriz A. 43
19 Imagens de tomografia utilizadas nas simulações feitas em parceria com a Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos. 44
20 Curvas de isodose dos planejamentos simulados (i) e reais (ii), baseados nas imagens 19-A e 19-B. 45
21 Comparação entre os percentuais de pixels com mesma quantidade de dose absorvida nos planejamentos simulados e reais. 46
22 Atenuação exponencial simples. 59

Lista de Tabelas

Página

1 Desempenho computacional e resultados parciais da função objetivo minimizada para os planejamentos otimizados considerando os coeficientes de atenuação linear dos tecidos irradiados como pesos adicionais na formulação da matriz A. 41

2 Desempenho computacional e resultados parciais da função objetivo minimizada do planejamento otimizado para o caso de próstata mostrado na Figura 19. 44

PROGRAMAÇÃO LINEAR APLICADA À CRIAÇÃO DE PLANEJAMENTOS OTIMIZADOS EM RADIOTERAPIA

Autor: RODRIGO SARTORELO SALEMI VIANA
Orientadora: Profa. Dra. HELENICE DE OLIVEIRA FLORENTINO SILVA

RESUMO

Um planejamento para radioterapia é considerado ótimo quando todos os parâmetros envolvidos sejam eles físicos ou biológicos, foram investigados e adequados individualmente para cada paciente. Neste tipo de planejamento, a grande preocupação é com a irradiação do tumor com o mínimo dano possível aos tecidos saudáveis da região irradiada, principalmente os órgãos de risco. O planejamento ótimo para radioterapia pode ser auxiliado pela Programação Linear e existe uma ampla literatura abordando este assunto, mas, a maioria das formulações matemáticas publicadas não contemplam um cenário do ponto de vista de aplicações práticas, pois não incorporam determinados fatores que são de extrema importância para a construção de um planejamento real, como exemplos a atenuação do feixe de radiação e a heterogeneidade na composição dos tecidos irradiados. Assim, este trabalho apresenta uma metodologia para correção de heterogeneidade na composição dos diferentes tipos de tecidos irradiados baseado nas proporções entre seus diferentes coeficientes de atenuação linear. Esta metodologia tem como objetivo tornar as simulações de planejamentos otimizados mais próximas dos planejamentos reais e desta forma, possibilitar um estudo mais amplo e confiável, fazendo com que modelos de programação linear possam ser utilizados como ferramentas auxiliares na criação de planejamentos reais para radioterapia.

LINEAR PROGRAMMING APPLIED TO THE CREATION OF OPTIMIZED PLANNING IN RADIOTHERAPY

Author: RODRIGO SARTORELO SALEMI VIANA
Adviser: Profa. Dra. HELENICE DE OLIVEIRA FLORENTINO SILVA

ABSTRACT

Planning for radiotherapy is considered optimal when all the parameters involved, physical or biological, have been investigated and are appropriate for each patient. In this type of planning, the major concern is with the irradiation of the tumor with the minimum possible damage to healthy tissues of the irradiated region, especially the organs at risk. The optimal planning for radiation therapy can be aided by Linear Programming and there is a wide literature addressing this subject. However, most published mathematical formulations do not contemplate a scenario in terms of practical applications. They do not incorporate certain factors that are extremely important for building a real planning, as examples there are attenuation of the radiation beam and the heterogeneous composition of the irradiated tissue. This work presents a methodology for correction of heterogeneity in the composition of different types of tissues irradiated based on the proportions among their different linear attenuation coefficient. This methodology aims to make the simulations of optimized planning closer to the real planning and thus enable a more comprehensive and reliable, allowing the use of linear programming models as aids in the creation of real planning for radiotherapy.

1 INTRODUÇÃO

Dentre os problemas de saúde mundiais, o câncer vem se tornando um dos principais assuntos de pesquisa para várias áreas do conhecimento. Muitas destas pesquisas são conduzidas com o objetivo de desenvolver e avaliar novas formas de terapia ou simplesmente novas metodologias ou protocolos de tratamento. Com a invenção da Tomografia Computadorizada por *Godfrey Newbold Hounsfield* e *Allan MacLeod Cormack*, oficialmente apresentada em 1972, a qualidade e precisão dos diagnósticos aumentaram de forma incomparável e fizeram com que, em pouco tempo, o termo diagnóstico por imagem se tornasse amplamente conhecido (Hounsfield, 1973, 1976).

As imagens de Tomografia Computadorizada foram rapidamente utilizadas para o diagnóstico e prognóstico de várias doenças, inclusive tumores. Enquanto várias pesquisas eram realizadas sobre o surgimento, desenvolvimento e combate às células tumorais, o uso da tomografia computadorizada se tornava intenso na detecção de tumores bem como no acompanhamento de sua evolução ou regressão.

Com o surgimento de novas modalidades de tratamento e de aparelhos projetados para a radioterapia, as imagens de tomografia computadorizada começaram a ser utilizadas também pelos sistemas de planejamento especialmente designados para simular a interação entre o paciente e os feixes de radiação durante as seções de radioterapia. Devido à existência de uma grande variedade de algoritmos para reconstrução tomográfica e cálculo de dose absorvida na radioterapia, diferentes aplicações envolvendo técnicas matemáticas foram propostas e ainda são constantemente aprimoradas. Dentre estas técnicas, a programação linear se destaca pela sua intensa e ampla aplicação, além dos resultados obtidos serem considerados promissores quando comparados com resultados dosimétricos (Bahr et al., 1968; Cormack & Quinto, 1990; Johan et al., 1998; Men et al., 2007; Sauer et al., 1999).

As formulações matemáticas propostas empregando a programação linear são vastas e geralmente são aplicadas à obtenção das fluências ou pesos relativos dos feixes de radiação, bem como seus ângulos de incidência no paciente. Contudo, independente da aplicação abordada, estas formulações não contemplam a atenuação do feixe de radiação nos diferentes tecidos que compõem o corpo humano. Desta forma, este trabalho propõe uma alteração no uso do modelo de programação linear proposto inicialmente por Holder (2003), com o objetivo de inserir na for-

mulação matemática elementos que quantifiquem a atenuação do feixe de radiação causada pela interação desse com os diferentes tecidos biológicos irradiados. Este trabalho é a continuação de uma pesquisa realizada desde 2005 durante o estágio de iniciação científica (Viana & Florentino, 2006a,b, 2007a,b).

Na Seção 2 são apresentados alguns conceitos básicos da área de radioterapia necessários para o entendimento da modelagem matemática de problemas de programação linear para auxílio na construção de planejamentos ótimos. Na Seção 3 é apresentada a metodologia utilizada nas simulações realizadas, assim como a metodologia proposta para tornar o planejamento otimizado mais próximo do real. Na Seção 4 são discutidos alguns resultados obtidos com a metodologia adotada e a Seção 5 apresenta as conclusões do trabalho realizado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O perfil do câncer no Brasil

Nas últimas décadas, o impacto do câncer na sociedade ganhou grande dimensão, tornando-se uma preocupação mundial, sendo no Brasil a segunda maior causa de mortes, perdendo apenas para doenças cardiovasculares. Existem mais de 466 mil novos casos diagnosticados por ano, 242 mil deles apenas na região Sudeste.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (Inca, 2008), os serviços de radioterapia da rede pública de saúde tem capacidade de atendimento de apenas 63% dos novos casos diagnosticados no país. O aumento da expectativa de vida, o envelhecimento da população e o intenso processo de urbanização podem contribuir para o crescimento da doença nos próximos anos (Rocha, 2006). Estatísticas mostram que o câncer vem apresentando uma crescente relação nas causas de óbitos no país desde 1996 e a cada ano, as estimativas para novos casos diagnosticados aumentam. A Figura 1 mostra o aumento do número de óbitos causados por câncer ao longo de 10 anos e a estimativa do avanço de novos casos diagnosticados no Brasil (Inca, 2008; Datasus, 2008).

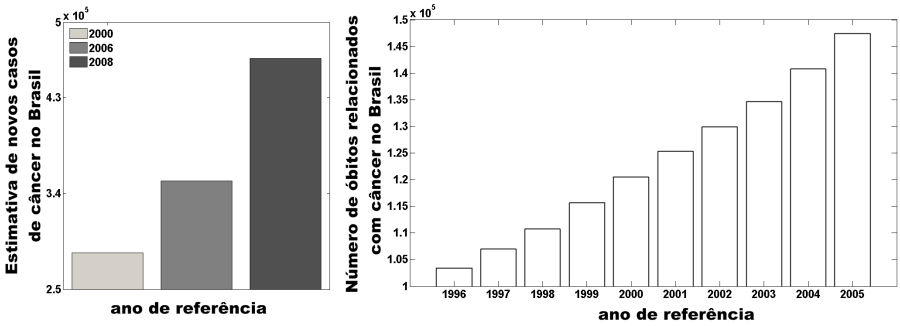

Figura 1: Estimativas de novos casos diagnosticados de câncer e o aumento do número de óbitos causados por câncer no Brasil.

2.2 A radioterapia como modalidade de tratamento de câncer

Em 1895, Wilhelm Conrad Röntgen descobriu e batizou os raios-x além de fazer a primeira radiografia da história. A partir desta descoberta, o uso da radiografia como meio de

diagnóstico por imagem se tornou intensivo. Contudo, ao mesmo tempo nenhum cuidado relacionado à radioproteção era considerado e logo observou-se que a exposição aos raios-x sem a devida proteção causava irritações na pele, ulcerações e dermatites. Em casos mais graves, o efeito da exposição indevida causava sérias lesões na epiderme, morte celular e câncer, o que ocasionalmente levava o indivíduo à morte. O fato da capacidade deste novo tipo de radiação poder causar lesões e morte a nível celular motivou estudos visando uma aplicação para um tratamento eficaz no combate ao câncer, posteriormente este tipo de radiação foi denominada radiação ionizante. Esta radiação é suficientemente energética para deslocar elétrons de suas órbitas e fazer com que eles penetrem no tecido irradiado depositando energia. A energia depositada por unidade de massa de tecido é denominada dose absorvida, sendo tipicamente expressa em gray (Gy). Um gray corresponde a um joule (J) de energia absorvida em um quilograma (kg) de matéria.

A avaliação da ação biológica da interação da radiação com a matéria mostrou que a radiação ionizante provocava efeitos nocivos tanto nas células sadias quanto nas células cancerígenas, porém os efeitos eram mais agressivos nas células cancerígenas. Essa diferença de sensibilidade se refletia na eficiência do mecanismo de reparo celular das células irradiadas, uma vez que as sadias se recuperam mais facilmente dos efeitos causados pela radiação do que as cancerígenas (Sonderman & Abrahamson, 1985). Este fato, associado com um bom planejamento de tratamento fez com que a terapia por radiação ionizante, comumente denominada radioterapia, tornasse uma das mais importantes formas de tratamento do câncer.

Devido às interações nucleares entre a radiação ionizante e os tecidos biológicos, a radioterapia se fundamenta no bloqueio ou destruição da divisão celular das moléculas de DNA que compõem o tumor. Por isso, sua ação é maior sobre células em processo de divisão ou fase mitótica. A ação da radioterapia está restrita à área tratada, sendo um tratamento com caráter local e regional. Seus efeitos tóxicos são também localmente limitados. Assim, não há risco de ocorrer lesões em órgãos que não foram irradiados. Irritações ou queimaduras na pele, inflamações das mucosas, queda de cabelo nas áreas irradiadas e diminuições nas contagens das células do sangue são os efeitos colaterais mais freqüentemente experimentados pelos pacientes sob tratamento, variando sua intensidade de acordo com as doses utilizadas e regiões tratadas (Hall, 1994).

2.3 Planejamento Conformacional: Radioterapia de Intensidade Modulada

A radioterapia conformacional objetiva o aumento do controle tumoral por meio do incremento da dose no tumor, reduzindo a morbidade e poupando tecidos saudáveis. Para que isto seja alcançado, é necessária uma visualização aprimorada do tumor e áreas adjacentes. Além disso, é necessário utilizar métodos de simulação computacional que permitam projetar os feixes

de radiação para cobrir o volume alvo com a mínima deposição de dose possível em tecidos com alta radiosensibilidade, também chamados tecidos críticos. De acordo com Salvajoli et al. (1999), o tumor é definido como GTV (*Gross Tumor Volume*) e este é compreendido como o volume da massa tumoral que representa a área de maior concentração de células tumorais. Ainda, associado ao GTV tem-se o CTV (*Clinical Tumor Volume*), que inclui o próprio GTV e toda e qualquer doença microscópica. Devido à questões de segurança clínica, é considerado nos planejamentos como tumor ou volume alvo o PTV (*Planning Target Volume*), que corresponde a área que abrange o CTV e uma margem de segurança ao seu redor. Por convenção, será adotado neste trabalho o PTV como padrão para as seleções dos volumes alvo.

No planejamento tem-se que calcular, com acurácia, a melhor deposição de dose em todo volume irradiado do paciente, considerando a forma do feixe de radiação bem como seus dispositivos de modificação, obtendo uma dose conformacionada e homogênea no volume alvo. A idéia de dar forma aos campos de radiação para conformacionar somente o volume alvo é a diferença principal entre a radioterapia conformacional (3D) e a radioterapia convencional (2D). A otimização da geometria e das fluências dos feixes de radiação pelo sistema de planejamento torna possível a conformação de dose no tecido alvo, bem como a obtenção de uma estimativa da dosimetria interna do paciente (Salvajoli et al., 1999).

Com a tomografia computadorizada (TC) e sua larga integração nos hospitais, tornou-se possível visualizar, localizar e delinear o volume alvo e diferenciá-lo dos demais tecidos (Shimizu et al., 1999). Hoje, os equipamentos de TC, em conjunto com poderosas estações de processamento de imagens, permitem a simulação volumétrica dos órgãos internos dos pacientes e as imagens obtidas são utilizadas pelo sistema de planejamento conformacional, o que deu origem a um novo conceito de planejamento, sendo este responsável pelo aumento da qualidade e da taxa de cura para radioterapia: o planejamento inverso.

Baseado no planejamento inverso, o oncologista especifica as estruturas alvo e tecidos críticos bem como as restrições de dose sob cada volume e a otimização dos parâmetros do feixe é feita pelo sistema de planejamento (Bortfeld, 1999). O objetivo básico envolvido no procedimento computacional é determinar, de forma iterativa, uma combinação entre os parâmetros do feixe que resulte na melhor deposição de dose nos tecidos irradiados (Viana et al., 2008b, 2009a). Caso a distribuição de dose relacionada com a combinação entre os parâmetros do feixe não seja satisfatória, o processo de otimização é repetido até que a solução ótima seja alcançada. A Figura 2 exemplifica os procedimentos envolvidos na execução do planejamento inverso.

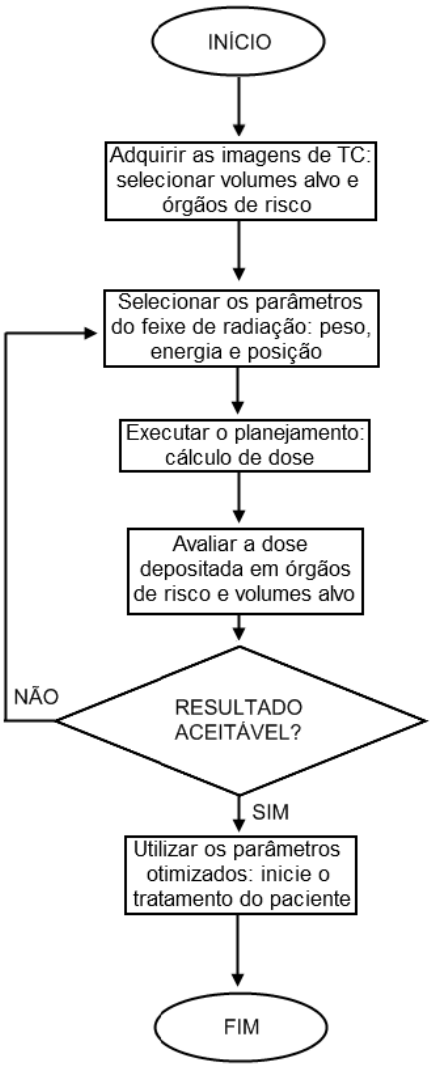

Figura 2: Fluxograma do planejamento inverso.

O planejamento inverso se inicia com a aquisição das imagens tomográficas e o delineamento dos tecidos de interesse. Em seguida, um conjunto de parâmetros que caracterizam o feixe de radiação é pré-definido e é utilizado para o cálculo de dose nos tecidos irradiados (Viana et al., 2008a). Após a avaliação da distribuição de dose com relação aos limites de dose prescritos, caso os resultados sejam aceitáveis, o conjunto de parâmetros será utilizado no tratamento. Caso contrário, um novo conjunto é definido e o cálculo da distribuição de dose é realizado novamente. Este processo é repetido até que seja encontrado um conjunto de parâmetros que se ajuste simultaneamente aos limites de dose prescrito e às localizações dos tecidos de interesse.

As primeiras pesquisas e experiências clínicas apontaram para um tipo de radioterapia conformacional em que as áreas dos feixes de radiação se moldavam de acordo com o

perímetro tumoral irradiado. Contudo, o peso atribuído a cada feixe de radiação utilizado durante a terapia era mantido fixo. Desta forma, as fluências (número de fótons por unidade de área) eram consideradas constantes nas seções transversais dos feixes de radiação, o que possibilitava uma certa conformação de dose para geometrias alvo irregulares. Posteriormente, desenvolveu-se uma tecnologia mais significativa que é a modulação do feixe de radiação. Esta tecnologia forneceu condições para que o planejamento conformacional atingisse um grau superior de conformação nunca antes possível.

Na radioterapia com intensidade modulada (*Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT*), dependendo da localização dos tecidos críticos e dos volumes alvo irradiados, uma ponderação individual é atribuída pelo sistema de planejamento conformacional à porções específicas do feixe de radiação (Purdy, 1999). Esta tecnologia associada ao delineamento da área do feixe de radiação com relação ao perímetro tumoral fez com que a radioterapia como um todo entrasse em uma nova fase tecnológica: os planos de tratamento conformacionais agora são capazes de conformar a dose prescrita para o tumor com alta acurácia e ao mesmo tempo, tecidos saudáveis e críticos tem seus limites de dose respeitados. A Figura 3 exemplifica o conceito do planejamento conformacional com IMRT pela discretização do feixe de radiação. A penalização individual para cada componente do feixe de radiação bem como o delineamento da área irradiada possibilitam a conformação da dose prescrita para o volume alvo.

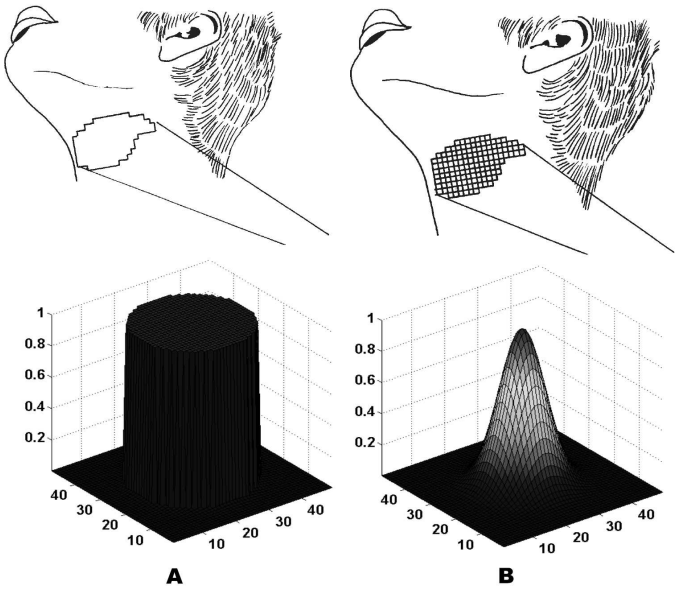

Figura 3: Diferença entre os feixes de radiação: a) Planejamento conformacional e b) Planejamento conformacional com IMRT. Adaptado de Webb (2003)

O responsável direto pela modulação e conformação do feixe é o sistema de colimação empregado. Considerando quaisquer especificações técnicas, os sistemas de colimação são responsáveis pelo bloqueio, parcial ou total, do feixe de radiação (Boyer & Nyerick, 1992; Jordan & Williams, 1994). De uma forma geral, os colimadores se ajustam para irradiar apenas o perímetro tumoral. O tipo de colimador desenvolvido para IMRT é conhecido como colimador multi-folhas (*multleaf*). A Figura 4 mostra um exemplo de colimador multi-folhas.

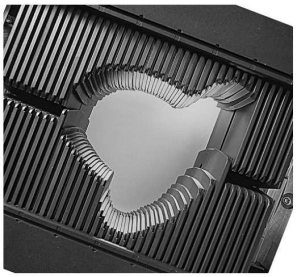

Figura 4: Colimadores multi-folhas. Fonte: Varian (2009)

A penalização individual dos feixes de radiação obtida por meio deste tipo de colimador tem sido objeto de pesquisa aplicado a planejamentos otimizados. Existem diferentes abordagens deste assunto, onde se propõe modelos matemáticos para decisão do melhor arranjo de colimação. Independente da formulação matemática proposta, o uso de algoritmos de otimização se justifica pois o feixe de radiação se divide em pequenas porções, fazendo com que o número de possíveis combinações entre estes subfeixes sejam muito grande e também existem restrições com relação a dose depositada para diferentes tecidos irradiados. A obtenção dos pesos ou fluências individuais destes subfeixes são modelados matematicamente e viabilizam uma distribuição conformacional de dose com relativa uniformidade para o volume alvo, respeitando os limites de dose estabelecidos para os tecidos críticos (Woo et al., 1996; Zelefsky et al., 1998b,a; Ling et al., 1996).

A formulação matemática do modelo de otimização a ser apresentada neste trabalho é baseada em uma modalidade de IMRT conhecida como Tomoterapia. Esta técnica foi desenvolvida comercialmente pela Universidade de Wisconsin (Madison, WI) e figura como um dos grandes avanços tecnológicos para radioterapia (Teh et al., 1999; Yu, 1995; Mackie et al., 1999). Nesta modalidade de IMRT, a unidade de tratamento funciona de forma helicoidal. Isto implica que durante a realização da terapia, o paciente se move perpendicularmente ao feixe de radiação e este é incidido em forma de arcos, irradiando no paciente apenas a região onde se encontra o volume alvo. Outra característica desta modalidade é que o feixe de radiação produzido se assemelha a um fino leque e este é colimado de forma a irradiar apenas porções específicas das seções transversais do paciente. A Figura 5 ilustra o feixe de radiação em forma de leque sendo colimado e a realização do tratamento utilizando a técnica da tomoterapia.

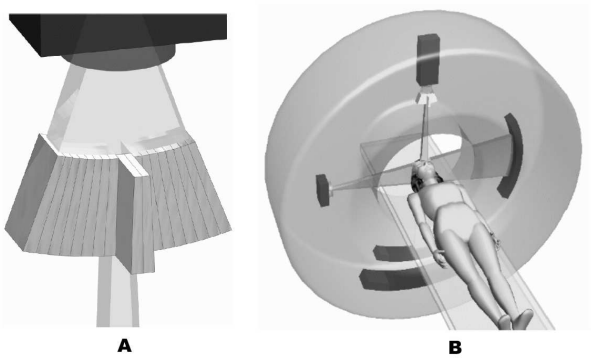

Figura 5: Tomoterapia: a) Colimação do feixe de radiação e b) Realização do tratamento. Fonte: Shepard et al. (1999)

O sistema de colimação é composto por 64 pares de lâminas de tungstênio dispostos paralelamente entre si. O bloqueio ou a conformação do feixe de radiação para uma região específica ocorre devido ao controle dinâmico de abertura ou fechamento dos pares de lâminas. Por sua vez, os pesos ou modulações atribuídos às porções do feixe de radiação que são colimados estão relacionados ao tempo gasto na abertura ou fechamento de cada um dos pares de lâminas (Shepard et al., 1999). Este argumento é plausível, uma vez que a fluência das porções dos feixes que são colimados é modificada de acordo com o tempo com que os colimadores permanecem no estado aberto ou fechado.

2.4 Construção de planejamentos otimizados para radioterapia

Para a construção de planejamentos em radioterapia, a radiosensitividade dos tecidos biológicos é um fator de extrema importância. Sendo assim, a complicação dos tecidos saudáveis se torna um forte fator limitante para a aplicação de altas doses de radiação no tumor (Bloomer & Hellman, 1975; Kutcher & Burman, 1989; Lyman, 1985). Técnicas avançadas no tratamento em radioterapia tem sido desenvolvidas, tais como a radioterapia conformacional (Fraass, 1995; Purdy & Emami, 1993). Com essas tecnologias, os planos de tratamento são capazes de distribuir altas doses de radiação nas regiões tumorais, poupando consideravelmente os tecidos saudáveis e críticos, o que implica na diminuição dos riscos de complicação durante a terapia.

De uma forma mais ampla, é difícil especificar as características de uma distribuição de dose ideal devido a grande variedade de restrições que envolvem cada tipo de planejamento, levando em conta as variações anatômicas da região irradiada de cada paciente. Porém, considerando como um critério geral, para a obtenção de uma distribuição otimizada da dose depositada nos tecidos irradiados, representada graficamente por *curvas de nível*, deve-se produzir necessariamente uma distribuição de dose homogênea através do volume irradiado. Na radioterapia, estas curvas

de nível são conhecidas como *curvas de isodose*. A distribuição homogênea de dose é importante e justificável, pois as células cancerosas estão tipicamente interespaçadas microscopicamente entre as células saudáveis.

Admitindo uma distribuição homogênea, a dose aplicada em todos os pontos do tumor deve ser alta o suficiente para matar as células doentes, sempre respeitando a radiosensitividade dos tecidos irradiados, diminuindo assim o risco de metástases. A dose agregada nos tecidos críticos não deve exceder os limites tolerados pelo órgão tratado. Os olhos, rins, coluna vertebral, pulmão e outros órgãos críticos devem ser protegidos a fim de se evitar complicações que podem piorar o quadro clínico do paciente e a dose integral aplicada nos tecidos saudáveis deve ser a mínima possível (Sonderman & Abrahamson, 1985).

Dado o cenário conflitante presente na construção de planejamentos para radioterapia, depositar uma dose alta e homogênea no tecido tumoral e ao mesmo tempo restringir de forma mínima possível a dose depositada em tecidos saudáveis e críticos, a teoria de otimização pode ser vista como uma ferramenta matemática de grande aplicabilidade. A construção de planejamentos baseados na formulação matemática de problemas de otimização possibilita a obtenção de resultados que, muitas vezes, seriam impossíveis ou extremamente difíceis de se obter utilizando métodos empíricos. Pode ser visto em Bahr et al. (1968) que desde a década de 60, técnicas de otimização vem sendo vistas como ferramentas úteis para modelagem matemática envolvida na criação de planejamentos para radioterapia.

Dentre os vários parâmetros envolvidos na construção de planejamentos otimizados, os mais explorados estão relacionados com as posições e os pesos relativos dos feixes de radiação considerados no planejamento. Várias abordagens foram propostas nas últimas décadas e dentre elas pode-se observar muitos trabalhos envolvendo diferentes técnicas de otimização aplicadas no planejamento para radioterapia, tais como a programação linear inteira (Lee et al., 1999, 2003, 2006; D'Souza et al., 2004), programação linear inteira mista (Meyer et al., 2003; Bednarz et al., 2004; Yang et al., 2006) e programação linear multiobjetivo (Schlaefer & Schweikard, 2008; Romeijn et al., 2004; Hong et al., 2006; Halabi et al., 2006). Um dos resultados diretos da aplicação de técnicas matemáticas é que além de melhorar os planos de tratamento, elas possibilitaram o desenvolvimento de várias tecnologias e colaboraram no surgimento de novos aparelhos para a radioterapia (Beavis, 2004; Shepard et al., 1999, 2000; Fenwick et al., 2005).

Simular um planejamento para radioterapia não é uma tarefa fácil, pois existem inúmeros eventos físicos relacionados com o processo de interação da radiação com a matéria que muitas vezes não são considerados ou simplesmente não são contemplados pela metodologia matemática adotada. A consideração do efeito da radiação espalhada e o efeito da heterogeneidade na composição dos tecidos irradiados (tecido ósseo, tecido adiposo, músculo esquelético e outros)

para o cálculo de dose absorvida são exemplos destas situações. De acordo com a literatura, o efeito da radiação espalhada pode ser estudado utilizando modelos de otimização não lineares e os resultados são coerentes com a teoria e dados analíticos apresentados na literatura (Attix, 2004; Deasy, 1997; Llacer et al., 2003; Ferris et al., 2003; Wu & Mohan, 2000; Xing et al., 1998; Spirou & Chui, 1998; Cho et al., 1998). O efeito da heterogeneidade na composição dos tecidos irradiados é amplamente abordado por estudos utilizando o código Monte Carlo em várias abordagens distintas (Kondratjeva et al., 2006; Tyagi et al., 2008; García et al., 2007; Chetty et al., 2002). Contudo, é fato que considerando problemas reais, os modelos matemáticos para auxílio no planejamento são problemas de grandes dimensões e os métodos de programação não linear para problemas de grande e médio porte são bem mais complexos que os métodos de programação linear, visto a dificuldade na implementação e o custo computacional. Quanto à consideração da correção de heterogeneidade utilizando modelos de otimização linear, ainda não é encontrada na literatura.

2.5 Formulação do modelo matemático

O primeiro passo no desenvolvimento de um plano de tratamento por radioterapia consiste em definir a localização do tumor, dos tecidos críticos e dos tecidos saudáveis. Como já discutido, este procedimento é feito através de imagens obtidas por meio de tomografia computadorizada. A Figura 6 ilustra uma imagem de tomografia computadorizada, onde as estruturas anatômicas de interesse foram selecionadas, representando uma situação em que o tumor localiza-se na próstata e os tecidos críticos são adotados como sendo as cabeças de fêmur, o reto e a bexiga. Os demais tecidos são considerados saudáveis.

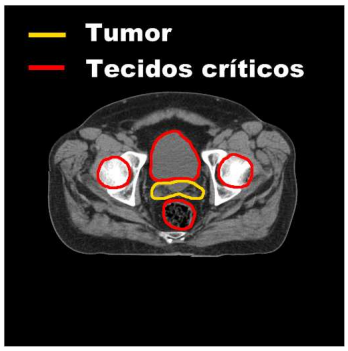

Figura 6: Imagem de tomografia computadorizada com estruturas anatômicas selecionadas.

Após a seleção das regiões de interesse, a imagem de tomografia computadorizada é mapeada e convertida em uma matriz com m pixels. Em seguida, baseado em ferramentas matemáticas e computacionais como técnicas de otimização, a dose depositada em cada pixel, por cada feixe é individualmente calculada considerando que cada feixe, por sua vez, é decomposto ou

discretizado em η subfeixes. Esta discretização dos feixes de radiação é baseada nos fundamentos teóricos e práticos da radioterapia com intensidade modulada. O modelo matemático estudado neste trabalho foi proposto por Holder (2003), que formulou um problema de programação linear com o objetivo de ponderar as dosagens depositadas pelos subfeixes de forma a minimizar a dose total média recebida pelo tecido irradiado, impondo restrições sobre a dose na região do tumor, regiões saudáveis e críticas. A seguir, este modelo matemático será apresentado.

Utilizando coordenadas polares, considere a geometria mostrada na Figura 7 em que o objetivo é calcular a dose no ponto (r, θ). O ponto de incidência do feixe está localizado em um ângulo α e o subfeixe discretizado que passa por (r, θ) é i. A quantidade de energia transmitida ao longo do subfeixe i do ângulo α (α, i) é $h(\alpha, i)$. A distância d entre uma da célula irradiada e a superfície do corpo afeta a quantidade de energia ou dose depositada. Isto ocorre, pois o meio em que o feixe de radiação interage tem a capacidade de atenuá-lo, resultando na deposição de energia por meio da absorção ou espalhamento do feixe.

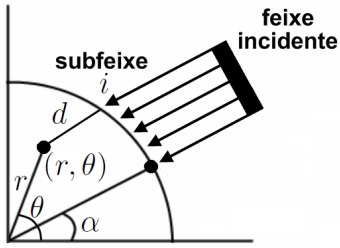

Figura 7: Geometria do cálculo de deposição de dose em (r, θ).

A atenuação é modelada pela função de decaimento exponencial por $e^{(-\mu d)}$, em que μ é conhecido como coeficiente de atenuação linear e quantifica a fração do feixe de radiação que é atenuado em função da espessura do meio irradiado. O valor desta constante depende de características biológicas do tecido irradiado e de características físicas do feixe de radiação como o próprio tipo de radiação e a energia do feixe. Segundo Holder (2003), o valor adotado para este coeficiente em suas simulações é nulo, representando uma ausência de atenuação do feixe de radiação. Mas esta é uma aproximação grosseira quando considerado o comportamento físico do decaimento exponencial.

Tem-se então que a dose depositada na localização (r, θ) pelo subfeixe (α, i) é $h(\alpha, i)e^{(-\mu d)}$. Para calcular a dose total no ponto (r, θ) é necessário acumular a dose de todos os possíveis subfeixes que passam por (r, θ). Logo, L = $\{(\alpha, i)$: subfeixe (α, i) que passa por $(r, \theta)\}$, tem-se a seguinte dose integral:

$$D(r, \theta) = \int_L h(\alpha, i)e^{(-\mu d)} d\alpha \tag{1}$$

Quando é conhecido $h(\alpha, i)$, o cálculo de $D(r, \theta)$ é direto. Entretanto, em um

planejamento otimizado, a formulação matemática exigida compreende um problema inverso, pois é necessário especificar limites sob a dose depositada e usá-los para calcular a quantidade de energia a ser depositada ao longo de cada subfeixe. Desta forma, $D(r, \theta)$ é fixado e $h(\alpha, i)$ é calculado para satisfazer a igualdade.

No modelo contínuo, os limites de integração estão relacionados com o ângulo α, no modelo discreto o número de ângulos é fixado de forma que são considerados k ângulos de localização para emissão dos feixes principais de radiação: α_1, α_2, α_3, ..., α_k e em cada ângulo tem-se η subfeixes. Os sistemas de tratamento modernos são capazes de realizar combinações complexas entre estes subfeixes de modo a utilizá-los ao longo de um arco completo, fazendo com que o planejamento utilize no máximo $k\eta$ subfeixes.

Seja $x_{(a,i)}$ a dose ao longo do i-ésimo ($i = 1, 2, ..., \eta$) subfeixe do a-ésimo ($a = 1, 2, ..., k$) ângulo e $d_{(p,a,i)}$ a distância entre a fonte posicionada no ângulo a emitindo o subfeixe i (de dose $x_{(a,i)}$) e o pixel p. A deposição de dose no pixel p devido ao i-ésimo subfeixe do a-ésimo ângulo, $A_{(p,a,i)}$, é definida como:

$$A_{(p,a,i)} = Se^{(-\mu d_{(p,a,i)})}. \tag{2}$$

O termo S corresponde a área geométrica do pixel p que recebe a dose $x_{(a,i)}$. Com os componentes de $A_{(p,a,i)}$ pode-se construir a matriz de deposição de dose A, onde as linhas de A são indexadas por p e as colunas são indexadas por (a, i), conforme mostra a Figura 8, desta forma, a matriz A tem dimensão $m \times k\eta$.

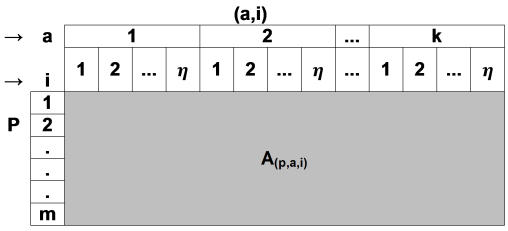

Figura 8: Estrutura da matriz de deposição de dose A.

Considere um pixel p que contenha a localização (r, θ) para o modelo contínuo. O cálculo de dose no pixel p localizado em (r, θ) do modelo contínuo é aproximado para o modelo discreto por:

$$D(r, \theta) = \int_L h(\alpha, i)e^{(-\mu d)}d\alpha \approx \sum_{a,i} A_{(p,a,i)}x_{(a,i)} \tag{3}$$

Sendo x o vetor de dose, cujos componentes são dados por $x_{(a,i)}$, ou seja:

$$x^T = [\ x_{(1,1)},\quad x_{(1,2)},\quad ...,\quad x_{(1,\eta)},\quad x_{(2,1)},\quad ...,\quad x_{(2,\eta)},\quad ...,\quad x_{(k,1)},\quad ...,\quad x_{(k,\eta)}\ ], \tag{4}$$

a dose de radiação total, ou integral, para o pixel p é dada pela p-ésima ($p = 1, 2, ..., m$) componente do vetor resultante da multiplicação:

$$Ax \tag{5}$$

Seja, m_T o número de pixels do tumor, m_C o número de pixels do tecido crítico e m_S o número de pixels do tecido saudável, o número total de pixels é dado por $m = m_T + m_C + m_S$. Assim, sem perda de generalidade a matriz de deposição de dose A pode ser escrita na seguinte forma:

$$A = \begin{bmatrix} A_T \\ A_C \\ A_S \end{bmatrix}, \tag{6}$$

em que as linhas da matriz de deposição de dose são reorganizadas de forma que T está relacionado ao conjunto de pixels que compreendem ao tumor, C ao conjunto de pixels compreendidos pelo tecido crítico e S ao conjunto de pixels do tecido saudável.

Como citado, no tratamento por radioterapia é prescrito uma limitante de dose para cada tipo de tecido (tumor, crítico e saudável). Devido à divisão em pixels, no modelo que será apresentado, a prescrição da dose é dada em forma de vetor com a seguinte notação:

LST: representa o vetor de limite superior para dose de radiação no tumor ($LST \in \Re^{m_T}$),
LIT: representa o vetor de limite inferior para dose de radiação no tumor ($LIT \in \Re^{m_T}$),
LSC: representa o vetor de limite superior para dose de radiação no tecido crítico ($LSC \in \Re^{m_C}$),
LSS: representa o vetor limite superior para dose de radiação no tecido saudável ($LSS \in \Re^{m_S}$),

Considere que: $0 \leq LIT \leq LST$, $LSC \geq 0$ e $LSS \geq 0$. Supondo que foi estabelecida para as células cancerígenas uma dose P_T, os valores de LST e LIT são especificados por (1+ξ)P_T e (1-ξ)P_T, respectivamente, onde ξ é a porcentagem da variação para a dosagem do tumor e é denominada nível de uniformidade tumoral. Os vetores LSC e LSS representam a maior quantidade de radiação permitida para os pixels referentes aos tecidos saudáveis e críticos respectivamente. A meta proposta pela função objetivo (7) é minimizar simultaneamente a diferença entre a dose prescrita e a dose administrada pelo planejamento sob cada região de interesse. As variáveis

do modelo matemático são representadas por: t, c, s e x. O vetor x corresponde aos pesos relativos (ou doses moduladas) dos subfeixes empregados no planejamento e os vetores t, c e s satisfazem as restrições elásticas de limitação de dose sob as regiões de interesse irradiadas.

Definidos estes parâmetros, a formulação do problema de programação linear proposta em Holder (2003) é da forma:

$$Minimize\ l^T t + u_c^T c + u_s^T s \tag{7}$$

Sujeito a:

$$LIT - I_T t \leq A_T x \leq LST \tag{8}$$

$$A_C x \leq LSC + I_C c \tag{9}$$

$$A_S x \leq LSS + I_S s \tag{10}$$

$$0 \leq I_T t \leq LIT \tag{11}$$

$$-LSC \leq I_C c \tag{12}$$

$$I_S s \geq 0 \tag{13}$$

$$x \geq 0 \tag{14}$$

em que $x \in \Re^{k\eta}$, $t \in \Re^{m_T}$, $c \in \Re^{m_C}$ e $s \in \Re^{m_S}$.

Os vetores l, u_c e u_s são definidos respectivamente como $(1/m_T)e$, $(1/m_C)e$ e $(1/m_S)e$, em que e denota vetores de uns e possuem dimensões apropriadas em cada caso. As matrizes I_T, I_C e I_S são definidas como matrizes identidade, em que $I_T \in \Re^{m_T \times m_T}$, $I_C \in \Re^{m_C \times m_C}$ e $I_S \in \Re^{m_S \times m_S}$. O objetivo é dado pela soma de três metas para o tratamento: $l^T t + u_c^T c + u_s^T s$, em que:

$l^T t$: déficit de dose aplicada no tumor com relação à sua dose prescrita,
$u_c^T c$: excesso de dose aplicada no tecido crítico com relação à sua dose prescrita,
$u_s^T s$: excesso de dose aplicada no tecido saudável com relação à sua dose prescrita.

As restrições (8), (9) e (10) são responsáveis pelo controle da deposição da dose prescrita para as regiões de interesse e são denominadas elásticas, pois seus limites podem variar de acordo com os vetores t, c, s e x, que correspondem as variáveis do problema. As restrições (11), (12) e (13) controlam a penalização sob a elasticidade e a restrição (14) exige que os pesos relativos sejam positivos. As matrizes I_T, I_C e I_S definem como medir a elasticidade e os vetores l, u_c e u_s controlam a intensidade de penalização ou recompensa com relação à elasticidade. As

funções elásticas são incorporadas ao problema para garantir que o conjunto de restrições seja sempre estritamente factível (Berman & Plemmons, 1979; Holder, 2003).

Um problema na forma do modelo (7)-(14) é definido como Problema de Programação Linear (PPL), cuja definição do método de resolução será discutida no item a seguir.

2.6 Método para resolução do modelo de programação linear

Neste item serão discutidas as técnicas para resolução do problema de programação linear (7)-(14) definido no item **2.5**.

2.6.1 Programação Linear

A programação Linear trata-se de uma técnica de otimização com aplicações amplas e diversificadas de problemas reais. Dentre suas aplicações estão problemas envolvendo economia, logística, corte e empacotamento, radioterapia e muitos outros. O problema geral de otimização é expresso em programação matemática como:

$$\text{Minimize f(x) (ou Maximize)} \tag{15}$$

Sujeito a:

$$g(x) \leq 0 \quad (= 0 \text{ ou} \geq 0)$$

$$x \in R^n$$

em que: f: $R^n \rightarrow R$ é chamada função objetivo; g: $R^n \rightarrow R^p$ são chamadas restrições e estas limitam o espaço de soluções do problema, chamadas de soluções factíveis (ou soluções viáveis) e x é o vetor com as variáveis de decisão.

O problema de programação linear é um problema da forma (15) onde a função objetivo f(x) é linear (da forma: f(x) = $c^T x$, podendo ser maximizada ou minimizada) e as equações g(x) são lineares (da forma: Ax - b e essas restrições podem ser : $= 0$, ≤ 0, ≥ 0). Resumindo, o problema de programação linear, na forma padrão, é definido como:

$$\text{Minimize } c^T x \tag{16}$$

Sujeito a:

$$Ax = b$$

$$x \geq 0$$

em que A, c, b e x têm dimensões apropriadas.

A programação linear é a área da matemática que estuda a modelagem e as técnicas de resolução de problemas de programação linear. A resolução do modelo de programação linear (16) consiste em determinar o vetor x que satisfaça as restrições impostas e otimize a função objetivo.

As técnicas utilizadas para determinar, numericamente, a solução ótima de um modelo de Programação Linear são baseadas em dois métodos: o método SIMPLEX e o método de pontos interiores.

O método SIMPLEX foi apresentado por George Dantzig em 1947 como uma forma sistemática de resolução de problemas de programação linear. Hoje existem várias modificações e adaptações desse método e a grande vantagem desse algoritmo é a facilidade de implementação e a existência de vários softwares comerciais.

O método de pontos interiores foi proposto por Karmarkar (1984) e a sua grande vantagem está na natureza polinomia. Barboza & Oliveira (2006) mostraram que entre os métodos para resolução de PPL, os métodos baseados em pontos interiores são os mais adequados para resolver o modelo de planejamento do tratamento de câncer por radioterapia (7)-(14). Os autores mostram que o problema é de grande porte e possui uma estrutura matricial particular que pode ser explorada de forma eficiente, obtendo um sistema linear de dimensão muito menor. Além disso, o sistema obtido é esparso, simétrico e definido positivo. Assim, com esta abordagem, o modelo pode ser resolvido em poucas iterações e com baixo tempo computacional. O ítem a seguir é dedicado à discussões sobre o método primal-dual de pontos interiores.

2.6.2 O método Primal-Dual de pontos interiores

Desde sua publicação em 1984, o algoritmo de transformação projetiva de Karmarkar (Karmarkar, 1984) tornou-se o método de pontos interiores mais influente para a solução de problemas de programação linear. Este trabalho pioneiro estimulou o desenvolvimento de vários outros trabalhos no campo da pesquisa operacional. Dentre todas as variações do algoritmo original de Karmarkar, a abordagem de transformação afim atrai especialmente a atenção. Esta abordagem utiliza uma simples transformação afim para substituir a transformação projetiva original do algoritmo de Karmarkar.

O algoritmo básico de transformação afim foi proposto inicialmente por Dikin (1967). Posteriormente, Barnes (1986) e Vanderbei et al. (1986) propuseram o uso do algoritmo primal afim escala para a resolução de problemas de programação linear em sua forma padrão e estabeleceram a prova de convergência para o algoritmo. Um algoritmo similar, chamado de algoritmo dual afim escala, foi proposto e implementado por Adler et al. (1989) para a solução de

problemas de programação linear na forma de desigualdades.

Estes dois algoritmos são amplamente utilizados e apresentam excelentes resultados, contudo, a prova da complexidade do tempo polinomial não foi comprovada devido às características dos algoritmos.

Megiddo & Shub (1989) mostraram que a trajetória que resulta na solução ótima utilizando os algoritmos afim escala depende da solução inicial. Entretanto, o tempo polinomial para os algoritmos primal e dual afim escala pode ser reestabelecido com a incorporação de uma função barreira logarítmica, o que impede que uma solução interior fique estacionada próxima à fronteira do espaço das soluções factíveis.

Neste contexto, uma terceira variante de algoritmo de transformação, chamada de algoritmo primal-dual afim escala foi proposta e analisada por Monteiro et al. (1990) e Kojima et al. (1989). A seguir serão discutidas as idéias básicas deste algoritmo. Para maiores detalhes dos métodos de pontos interiores é sugerido a leitura de Fang & Puthenpura (1993).

Princípios básicos do algoritmo Primal-Dual

Considere o seguinte problema primal (P) de programação linear em sua forma padrão:

$$\text{Minimizar} \quad c^T x \tag{17}$$

sujeito a:

$$Ax = b,$$
$$x \geq 0$$

e seu dual (D)

$$\text{Maximizar} \quad b^T w \tag{18}$$

sujeito a:

$$A^T w + s = c,$$
$$s \geq 0$$

em que A é uma matriz com dimensão $m \times n$, x é um vetor coluna com dimensão n, s é um vetor coluna com dimensão n, w é um vetor coluna com dimensão m, c^T é um vetor linha com dimensão

n e b^T é um vetor linha com dimensão m. A variável s é dita variável de folga e os vetores x e w são as variáveis dos problemas primal e dual respectivamente.

São impostas as seguintes hipóteses para o algoritmo Primal-Dual:

I - O conjunto S $\equiv \{ \ x \in \Re^n \ / \ Ax = b, \ x \geq 0 \ \}$ é não vazio,

II - O conjunto T $\equiv \{ \ (w;s) \in \Re^m \times \Re^n \ /, \ A^T w + s = c, \ s \geq 0 \ \}$ é não vazio,

III - A matriz de restrições A tem posto completo e igual a m.

Sob estas suposições, de acordo com o Teorema da Otimalidade Primal-Dual, cuja prova é apresentada em Luenberger & Ye (2008), os problemas primal (P) e dual (D) têm soluções ótimas finitas com um valor comum e os conjuntos das soluções ótimas de (P) e (D) são limitados. Como estratégia para solução do problema de programação linear (P), para $x > 0$ pode-se aplicar a técnica da função barreira logarítmica e considerar a seguinte família de problemas de programação não lineares (P_μ):

$$\text{Minimizar} \quad c^T x - \mu \sum_{j=1}^{n} \ln x_j \tag{19}$$

sujeito a:

$$Ax = b,$$

$$x > 0$$

onde $\mu > 0$ é um parâmetro de barreira ou de penalidade.

Quando $\mu = 0$, o problema (19) se torna o problema original primal (17). De acordo com resultados apresentados em Luenberger & Ye (2008), a função objetivo do problema (P_μ) é uma função estritamente convexa, daí sabe-se que (P_μ) tem pelo menos um mínimo global. A estratégia para a solução do problema (17) é resolver o problema (19) para pequenos valores de μ. Desta forma, quando $\mu \to 0$, espera-se que as soluções ótimas do problema (P_μ) convirja a uma solução ótima do problema de programação linear (P). Como a função objetivo do problema (P_μ) é uma função estritamente convexa, é admitida a existência de pelo menos um mínimo global. A teoria de programação convexa implica que o mínimo global está caracterizado completamente pelas condições de Karush-Kuhn-Tucker (KKT):

$$Ax = b, \quad x > 0 \qquad \text{(factibilidade primal)} \tag{20}$$

$$A^T w + s = c, \quad s > 0 \qquad \text{(factibilidade dual)} \tag{21}$$

$$XSe - \mu e = 0, \qquad \text{(folgas complementares)} \tag{22}$$

em que e é um vetor de uns, X e S são matrizes diagonais as quais utilizam respectivamente as componentes dos vetores x e s como os elementos diagonais.

De acordo com o Teorema da Dualidade da Programação Linear, cuja prova está demonstrada em Luenberger & Ye (2008), sob as hipótese I e II e admitindo que (P) tem uma região factível limitada, então o problema (P_μ) é factível e possui um único mínimo em $x(\mu)$ para cada $\mu > 0$. Conseqüentemente, o sistema composto pelas equações (20), (21) e (22) tem uma única solução $(x^*; w^*; s^*) \in \Re^n \times \Re^m \times \Re^n$.

As condições de KKT fornecem também as condições necessárias e suficientes para $(x(\mu); s(\mu))$, sendo uma solução que maximiza o seguinte problema (D_μ):

$$\text{Maximizar} \quad b^T w - \mu \sum_{j=1}^{n} \ln s_j \tag{23}$$

sujeito a:

$$A^T w + s = c,$$

$$s > 0.$$

Na equação (22), μ pode ser reescrita em suas componentes como:

$$x_j s_j = \mu \qquad (\text{para } j = 1, ..., n). \tag{24}$$

Quando a suposição III é imposta, x determina unicamente w das equações (21) e (24). Denotando $(x(\mu); s(\mu); w(\mu))$ como a solução única do sistema composto pelas equações (20), (21) e (22) para cada $\mu > 0$, então, tem-se que $x(\mu) \in S$ e $(w(\mu); s(\mu)) \in T$. Ainda, tem-se que a folga complementar transforma-se em:

$$g(\mu) = c^T x(\mu) - b^T w(\mu) \tag{25}$$

$$g(\mu) = (c^T - w(\mu)^T A) x(\mu) \tag{26}$$

$$g(\mu) = s(\mu)^T x(\mu) = n\mu. \tag{27}$$

Conseqüentemente, como $\mu \to 0$, a folga complementar $g(\mu)$ converge para zero. Isto implica que $x(\mu)$ e $(w(\mu), s(\mu))$ convergem respectivamente para as soluções ótimas dos problemas (P) e (D) (Luenberger & Ye, 2008). Para $\mu > 0$, é denotado Γ como a curva, ou trajeto, que representa as soluções do sistema de equações (20), (21) e (22), isto é:

$$\Gamma = \{(x(\mu); s(\mu); w(\mu)) | (x(\mu); s(\mu); w(\mu)) \text{ satisfazem 20-22, para todo } \mu > 0\} \tag{28}$$

Quando $\mu \to 0$, a curva definida por Γ conduz à solução ótima primal x^* e a à solução ótima dual $(w^*; s^*)$. Assim, seguir a trajetória descrita por Γ resulta na definição de uma classe de métodos Primal-Dual de pontos interiores para programação linear, denominados de métodos de trajetória central (*path-following methods*).

Dado um ponto inicial $(x^0; w^0; s^0) \in S \times T$, o algoritmo Primal-Dual gera uma seqüencia de pontos $(x^k; w^k; s^k) \in S \times T$ pela escolha apropriada de uma direção de busca $(d_x^k; d_w^k; d_s^k)$ e comprimento de passo β^k, de forma que $(x^{k+1}; w^{k+1}; s^{k+1}) = (x^k; w^k; s^k) + \beta^k(d_x^k; d_w^k; d_s^k)$, em que k representa o número de iterações do algoritmo. De acordo com Fang & Puthenpura (1993), para medir o desvio da curva Γ em cada $(d_x^k; d_w^k; d_s^k)$ introduz-se as seguintes notações:

$$\phi_i^k = x_i^k s_i^k, \qquad \text{para i=1, 2, ..., n} \tag{29}$$

$$\phi_{med}^k = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \phi_i^k, \quad \text{média dos valores de } \phi_i^k \tag{30}$$

$$\phi_{min}^k = \min\{\phi_i^k;\ \text{i=1, 2, ..., n}\} \tag{31}$$

$$\theta^k = \frac{\phi_{med}^k}{\phi_{min}^k} \tag{32}$$

Baseado nas equações 29 - 32 observa-se que $\theta^k \geq 1$ e $(d_x^k; d_w^k; d_s^k) \in \Gamma$ se e somente se $\theta^k = 1$. Ainda, para um grande desvio θ^0 no ponto inicial $(x^0; w^0; s^0) \in S \times T$, o algoritmo Primal-Dual reduz não somente a folga complementar, como também o desvio.

Direção do movimento

O método de Newton é um dos métodos mais utilizados para a obtenção da direção de busca $(d_x^k; d_w^k; d_s^k)$. Este conceito é aplicado pontualmente em $(x^k; w^k; s^k)$, tal que, a direção é calculada ao longo da curva Γ em busca de um novo ponto $(x^{k+1}; w^{k+1}; s^{k+1})$. Este método é conhecido em aplicações onde é utilizado na obtenção de soluções de sistemas não-lineares através de sucessivas aproximações para sistemas lineares.

Suponha que $F(z) = 0$ é uma aplicação não-linear em R^p e necessita-se encontrar um $z^* \in R^p$ tal que $F(z^*) = 0$. Usando a aproximação em séries de Taylor (para $z = z^k$), obtém-se a seguinte aproximação linear:

$$F(z^k + \Delta z) \approx F(z^k) + J(z^k)\Delta z \tag{33}$$

em que $J(z^k)$ é a matriz jacobiana cujos elementos são dados por:

$$\left[\frac{\partial F_i(z)}{\partial z_j}\right]_{z=z^*} \tag{34}$$

e Δz é um vetor de translação. Como o lado esquerdo de (33) avalia uma solução para $F(z) = 0$, tem-se um sistema linear da seguinte forma:

$$J(z^k)\Delta z = -F(z^k). \tag{35}$$

Um vetor solução da equação (35) fornece uma iteração de Newton de z^k a $z^{k+1} = z^k + d_z^k$, com uma direção de Newton d_z^k e um comprimento de passo unitário. Quando $J(z^*)$ é não-singular e o ponto inicial z^0 é próximo o bastante de z^*, o método de Newton converge quadraticamente para z^* (Souza & Balbo, 2003). Focando-se no sistema não-linear 20 - 22, supõe-se dado um ponto $(x^k; w^k; s^k)$ para algum $\mu^k > 0$, tal que $x^k s^k > 0$. A direção de Newton $(d_x^k; d_w^k; d_s^k)$ é determinada pelo seguinte sistema de equações:

$$\begin{bmatrix} A & 0 & 0 \\ 0 & A^T & I \\ S_k & 0 & X_k \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_x^k \\ d_w^k \\ d_s^k \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} Ax^k - b \\ A^T w^k + s^k - c \\ X_k S_k e - \mu^k e \end{bmatrix} \tag{36}$$

em que X_k e S_k são as matrizes diagonais formadas respectivamente por x_i e s_i como seus elementos diagonais. De (36) tem-se que:

$$Ad_x^k = -(Ax^k - b) \tag{37}$$

$$A^T d_w^k + d_s^k = c - A^T w^k - s^k \tag{38}$$

$$S_k d_s^k + X_k d_s^k = \mu^k e - X_k S_k e \tag{39}$$

Por simplificação de notações, as equações acima são reescritas por:

$$Ad_x^k = t^k \tag{40}$$

$$A^T d_w^k + d_s^k = u^k \tag{41}$$

$$S_k d_x^k + X_k d_s^k = v^k \tag{42}$$

em que:

$$t^k = b - Ax^k \qquad u^k = c - A^T w^k - s^k \qquad \text{e} \qquad v^k = \mu^k e - X_k S_k e \tag{43}$$

Para resolver o sistema (36), isola-se d_s^k e multiplica-se ambos os lados da equação (42) por $AX_k S_k^{-1}$. Então, tem-se:

$$AX_k S_k^{-1} d_s^k = AX_k S_k^{-1} X_k^{-1} v^k - A \overbrace{X_k S_k^{-1} X_k^{-1} S_k}^{I} d_x^k \tag{44}$$

$$AX_k S_k^{-1} d_s^k = AX_k S_k^{-1} \overbrace{X_k^{-1} v^k}^{p^k} - \overbrace{Ad_x^k}^{t^k} \tag{45}$$

$$AX_k S_k^{-1} d_s^k = AX_k S_k^{-1} p^k - t^k \tag{46}$$

$$AX_k S_k^{-1} (u^k - A^T d_w^k) = AX_k S_k^{-1} p^k - t^k \tag{47}$$

$$AX_kS_k^{-1}u^k - AX_kS_k^{-1}A^Td_w^k = AX_kS_k^{-1}p^k - t^k \tag{48}$$

$$AX_kS_k^{-1}u^k - AX_kS_k^{-1}p^k + t^k = AX_kS_k^{-1}A^Td_w^k \tag{49}$$

Então, tem-se:

$$AX_kS_k^{-1}A^Td_w^k = AX_kS_k^{-1}u^k - AX_kS_k^{-1}d_s^k \tag{50}$$

A substituição da expressão (46) em (50) resulta em:

$$AX_kS_k^{-1}A^Td_w^k = AX_kS_k^{-1}u^k - AX_kS_k^{-1}p^k + t^k \tag{51}$$

Isolando d_w^k tem-se:

$$d_w^k = \left[AX_kS_k^{-1}A^T\right]^{-1}\left[AX_kS_k^{-1}u^k - AX_kS_k^{-1}p^k + t^k\right] \tag{52}$$

$$d_w^k = \left[AX_kS_k^{-1}A^T\right]^{-1}\left[AX_kS_k^{-1}(u^k - p^k) + t^k\right] \tag{53}$$

Uma vez que d_w^k é calculado, d_x^k e d_s^k podem ser calculados separadamente. Para o cálculo de d_x^k isola-se o mesmo em (42) e assim tem-se:

$$S_kd_x^k + X_kd_s^k = v^k \tag{54}$$

$$d_x^k = S_k^{-1}v^k - S_k^{-1}X_kd_s^k \tag{55}$$

$$d_x^k = S_k^{-1}\left(v^k - X_kd_s^k\right) \tag{56}$$

Para o cálculo de d_s^k isola-se o mesmo em (41) e assim tem-se:

$$A^Td_w^k + d_s^k = u^k \tag{57}$$

$$d_s^k = u^k - A^Td_w^k \tag{58}$$

Logo, a direção de Newton $(d_x^k; d_w^k; d_s^k)$ é calculada como segue:

$$d_w^k = \left[AX_kS_k^{-1}A^T\right]^{-1}\left[AX_kS_k^{-1}(u^k - p^k) + t^k\right] \tag{59}$$

$$d_s^k = u^k - A^Td_w^k \tag{60}$$

$$d_x^k = S_k^{-1}\left(v^k - X_kd_s^k\right) \tag{61}$$

Após ter obtido uma direção de Newton na k-ésima iteração, o algoritmo Primal-Dual determina um novo ponto de acordo com as seguintes equações:

$$x^{k+1} = x^k + \beta^kd_x^k; \tag{62}$$

$$w^{k+1} = w^k + \beta^kd_w^k; \tag{63}$$

$$s^{k+1} = s^k + \beta^kd_s^k; \tag{64}$$

com um comprimento de passo β^k apropriadamente escolhido na k-ésima iteração tal que, $x^{k+1} \in S$ e $(w^{k+1}; s^{k+1}) \in T$.

Comprimento do passo e parâmetro de penalidade

Quando $(x^k; w^k; s^k) \in S \times T$; o algoritmo Primal-Dual necessita de dois parâmetros σ e τ, tal que $0 \leq \tau < \sigma < 1$. O parâmetro σ é utilizado para controlar a penalidade ou barreira μ^k e o segundo é utilizado para controlar o comprimento de passo β^k na k-ésima iteração. Para o parâmetro de penalidade, tendo em mente as expressões 29 - 32, desde que deseja-se reduzir a folga complementar, $n\phi^k_{med}$, pode-se escolher o parâmetro de penalidade para ser um número menor, ajustando:

$$\mu^k = \sigma\phi^k_{med} \tag{65}$$

desta maneira, a definição (43) implica que $v^k \leq 0$.

De acordo com Fang & Puthenpura (1993), para o comprimento de passo β^k, a escolha é feita por um valor próximo das folgas complementares. Baseado nas expressões (42) e (43), tem-se que $x^k_i d^k_{s_i} + s^k_i d^k_{x_i} = \mu^k - \phi^k_i$. Daí a folga complementar varia quadraticamente nos termos do comprimento do passo β, desde que:

$$\phi^k_i(\beta) = x^{k+1}_i(\beta)s^{k+1}_i(\beta) = \phi^k_i + \beta(\mu^k - \phi^k_i) + \beta^2(d^k_{x_i}d^k_{s_i}), \quad \text{i = 1,2 ...,n} \tag{66}$$

Ainda, desde que $(d^k_x)^T d^k_s = 0$, calculando-se a folga complementar média, tem-se que esta muda linearmente em β, isto é:

$$\phi^k_{med}(\beta) = \frac{(x^k_i + \beta d^k_x)^T(s^k + \beta d^k_s)}{n} = \phi^k_{med} + \beta(\mu^k - \phi^k_{med}) \tag{67}$$

Ignorando o termo quadrático em (66) e reduzindo o valor $\mu^k = \sigma\phi^k_{med}$ por um fator $\tau < \sigma$, pode-se definir uma função linear:

$$\psi^k(\beta) = \phi^k_{mim} + \beta(\tau\phi^k_{med} - \phi^k_{min}) \tag{68}$$

Pode ser observado que a convexidade da função $\phi^k_i(\beta)$ depende do sinal do produto $d^k_{x_i}d^k_{s_i}$. Quando $d^k_{x_i}d^k_{s_i} \geq 0$, a curva $\phi^k_i(\beta)$ fica acima da curva $\psi^k(\beta)$ para $0 \leq \beta \leq 1$. Entretanto, quando $d^k_{x_i}d^k_{s_i} < 0$, $\phi^k_i(\beta)$ pode interceptar $\psi^k(\beta)$ como mostra a Figura 9.

Com a finalidade de controlar o parâmetro de desvio θ^k enquanto se reduz a folga complementar, escolhe-se:

$$\alpha^k = \max\left\{\hat{\beta} \,|\, \phi^k_i(\beta) \geq \psi^k(\beta) \quad \text{para todo } \beta \text{ tal que } 0 < \hat{\beta} < 1, \text{ i=1, .., n}\right\} \tag{69}$$

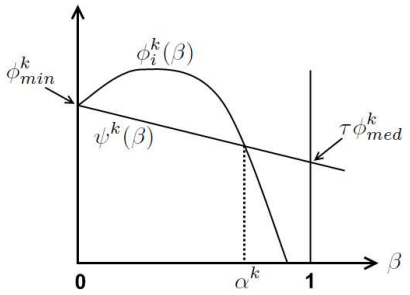

Figura 9: Relação entre as funções $\psi^k(\beta)$ e $\phi_i^k(\beta)$ com o comprimento do passo.

Então, o comprimento do passo β^k na k-ésima iteração é definido por:

$$\beta^k = \min\{1, \alpha^k\} \tag{70}$$

Logo, o comprimento do passo β^k é escolhido de forma a se obter a mínima diferença entre $\psi^k(\beta)$ e $\phi_i^k(\beta)$ de forma que $\theta^k \geq 1$, conduzindo as soluções $(x^{k+1}; w^{k+1}; s^{k+1})$ à uma trajetória central Γ.

Considerando algumas características da implementação prática do algoritmo discutidas em Fang & Puthenpura (1993), uma maneira mais prática de se obter o comprimento do passo é considerar separadamente os comprimentos dos passos nos espaços primal e dual. Uma vez que as direções de movimento são obtidas, a localização do novo ponto $(x^{k+1}; w^{k+1}; s^{k+1})$ é calculada como segue:

$$x^{k+1} = x^k + \beta_P d_x^k, \tag{71}$$

$$w^{k+1} = w^k + \beta_D d_w^k, \tag{72}$$

$$s^{k+1} = s^k + \beta_D d_s^k, \tag{73}$$

tal que $x^{k+1} > 0$, $s^{k+1} > 0$. Os comprimentos dos passos nos espaços primal e dual são respectivamente β_P e β_D. A condição de não negatividade para x^{k+1} e s^{k+1} regula a escolha dos comprimentos do passos, tal que:

$$\beta_P = \frac{1}{\max\left\{1, \frac{-d_{x_i}^k}{\alpha x_i^k}\right\}}, \tag{74}$$

$$\beta_D = \frac{1}{\max\left\{1, \frac{-d_{s_i}^k}{\alpha s_i^k}\right\}}, \tag{75}$$

em que $\alpha < 1$, $\left(d_x^k\right)_i$ é a i-ésima componente de d_x^k, x_i^k é a i-ésima componente de x^k, $\left(d_s^k\right)_i$ é a

i-ésima componente de d_s^k e s_i^k é a i-ésima componente de s^k. Discussões mais detalhadas sobre outras características de implementação são apresentadas em Fang & Puthenpura (1993).

Algoritmo Primal-Dual de Pontos Interiores

Segundo Fang & Puthenpura (1993), o algoritmo Primal-Dual de Pontos Interiores pode ser definido como segue:

Passo 1 - Inicialização: Ajuste $k = 0$ e escolha um ponto inicial arbitrário $(x^0; w^0; s^0) \in S \times T$, com $x^0 > 0$ e $s^0 > 0$. Seja $\epsilon > 0$ uma tolerância para folga complementar e σ, τ, parâmetros de controle, tal que:

$$0 \leq \tau < \sigma < 1 \tag{76}$$

Passo 2 - Verificando a otimalidade: Se $c^T x^k - b^T w^k < \epsilon$, então **PARE**. Senão, continue para o próximo passo.

Passo 3 - Calculando as direções de translações: Calcule

$$\mu^k = \sigma \phi_{med}^k \tag{77}$$

$$t^k = b - Ax^k \tag{78}$$

$$u^k = c - A^T w^k - s^k \tag{79}$$

$$v^k = \mu^k e - X_k S_k e \tag{80}$$

$$p^k = X_k^{-1} v^k \tag{81}$$

$$\phi_{min}^k = \min\{\phi_i^k;\ \text{i=1, 2, ..., n}\} \tag{82}$$

$$\phi_{med}^k = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \phi_i^k, \quad \text{média dos valores de } \phi_i^k \tag{83}$$

$$d_w^k = \left[A X_k S_k^{-1} A^T \right]^{-1} \left[A X_k S_k^{-1} (u^k - p^k) + t^k \right] \tag{84}$$

$$d_s^k = u^k - A^T d_w^k \tag{85}$$

$$d_x^k = S_k^{-1} \left(v^k - X_k d_s^k \right) \tag{86}$$

Passo 4 - Encontrando o comprimento do passo: Calcule:

$$\beta_P = \frac{1}{\max\left\{1, \frac{-d_{x_i}^k}{\alpha x_i^k}\right\}} \tag{87}$$

$$\beta_D = \frac{1}{\max\left\{1, \frac{-d_{s_i}^k}{\alpha s_i^k}\right\}} \tag{88}$$

Passo - 5 Determinando um novo ponto: Atualize os vetores solução

$$x^{k+1} \longleftarrow x^k + \beta^k d_x^k \tag{89}$$

$$w^{k+1} \longleftarrow w^k + \beta^k d_w^k \tag{90}$$

$$s^{k+1} \longleftarrow s^k + \beta^k d_s^k \tag{91}$$

Faça $k \longleftarrow k+1$ e volte para o Passo 2.

2.7 Segmentação de imagens

Para a implementação da metodologia proposta no item **3.2** deste trabalho deverá ser feita a segmentação das imagens de tomografia computadorizada com o objetivo de localizar diferentes tipos de tecido de interesse. A seguir, são apresentados os conceitos básicos envolvidos na formulação estatística da segmentação de imagens utilizando a técnica da mistura gaussiana.

2.7.1 Estimador de Máxima Verossimilhança

Considere $f(x;\boldsymbol{\theta})$ como sendo a função de densidade de probabilidade (fdp) de uma variável aleatória avaliada no ponto x, em que $\boldsymbol{\theta}$ é um parâmetro ou um vetor de parâmetros da função.

Seja $X_1, X_2, ..., X_n$ uma amostra aleatória de tamanho n da variável aleatória X e sejam $x_1, x_2, ..., x_n$ os valores amostrais. A *função de verossimilhança* L é dependente da própria amostra e do parâmetro $\boldsymbol{\theta}$, sendo definida como:

$$L(\boldsymbol{\theta}; x_1, ..., x_n) = f(x_1;\boldsymbol{\theta})f(x_2;\boldsymbol{\theta})...f(x_n;\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^{n} f(x_i;\boldsymbol{\theta}). \tag{92}$$

A estimativa de *máxima verossimilhança* de $\boldsymbol{\theta}$, denotada por $\hat{\boldsymbol{\theta}}$, é o valor de $\boldsymbol{\theta}$ que torna máxima a função $L(\boldsymbol{\theta}; x_1, ..., x_n)$. Baseado em técnicas usuais de Cálculo, este valor pode ser obtido maximizando-se o logaritmo de $L(\boldsymbol{\theta}; x)$ já que a função log é monótona, de tal modo que $\ln L(\boldsymbol{\theta}; x_1, ..., x_n)$ alcançará seu valor máximo para o mesmo valor de $\boldsymbol{\theta}$ que o fará com $L(\boldsymbol{\theta}; x_1, ..., x_n)$ (Meyer, 1983). Por isso, sob condições gerais, admitindo-se que $\boldsymbol{\theta}$ seja um número real e que $L(\boldsymbol{\theta}; x_1, ..., x_n)$ seja uma função derivável em $\boldsymbol{\theta}$, a estimativa de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ é obtida através da resolução de:

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \ln L(\boldsymbol{\theta}; x_1, ..., x_n) = 0, \tag{93}$$

que é conhecida como equação de verossimilhança.

Caso a estimação seja feita para múltiplos parâmetros, a equação 93 deve ser utilizada considerando as derivadas parciais sob cada parâmetro e as soluções das equações serão obtidas individualmente, de forma que para $\boldsymbol{\theta} = (\alpha, \beta)$ temos:

$$\frac{\partial}{\partial \alpha} \ln L(\alpha, \beta; x_1, ..., x_n) = 0 \tag{94}$$

$$\frac{\partial}{\partial \beta} \ln L(\alpha, \beta; x_1, ..., x_n) = 0 \tag{95}$$

2.7.2 Conceitos básicos do Algoritmo EM

O algoritmo EM (*Expectation Maximization*) é visto como uma abordagem geral para a computação iterativa dos estimadores de máxima verossimilhança quando as observações podem ser vistas como dados incompletos. Em cada iteração do algoritmo EM os valores das estimativas dos parâmetros são atualizados e reestimados. Este procedimento ocorre até a convergência.

A especificação dos dados completos $f(y|\boldsymbol{\theta})$ é relacionada com a especificação dos dados incompletos $g(x|\boldsymbol{\theta})$ por:

$$g(x|\boldsymbol{\theta}) = \int_{Y(x)} f(y|\boldsymbol{\theta}) dy. \tag{96}$$

O algoritmo EM é direcionado para encontrar o valor de $\boldsymbol{\theta}$ que maximiza $g(x|\boldsymbol{\theta})$ dado as observações y, onde $\boldsymbol{\theta}$ é o vetor de parâmetros a serem estimados. Cada iteração do algoritmo EM envolve duas etapas: a etapa da obtenção da esperança (E-step) e a etapa de maximização (M-step).

A etapa de expectativa estima a estatística suficiente para os dados completos $\mathbf{y}$, dado os valores observados $\mathbf{x}$ e a etapa de maximização utiliza a estimativa dos dados completos e estima $\boldsymbol{\theta}$ por máxima verossimilhança como se a estimativa dos dados completos fossem os dados observados.

Primeiramente para descrever o algoritmo EM suponha que $f(y|\boldsymbol{\theta})$ pertence a família exponencial regular:

$$f(y|\boldsymbol{\theta}) = \frac{b(y)e^{c(\boldsymbol{\theta})T(y)}}{a(\boldsymbol{\theta})}. \tag{97}$$

Suponha que $\boldsymbol{\theta}^{(k)}$, onde k é o número de iterações realizadas, denota o valor atual de $\boldsymbol{\theta}$ depois de k ciclos do algoritmo. O próximo ciclo pode ser descrito em duas etapas:

1. E-step: Calcula a esperança do log da verossimilhança dos dados completos, dado os dados observados e uma estimativa de $\boldsymbol{\theta}$. Para a família exponencial isto se reduz a esperança da

estatística suficiente $T(y)$, ou seja,

$$l_{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} = E(T(y)|x, \boldsymbol{\theta}^{(k)}). \tag{98}$$

2. M-step: Determina $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)}$ como uma solução das equações (98), resultando em uma estimativa atualizada maximizada em $\boldsymbol{\theta}$:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}^{k+1} = \text{argmax}_{\boldsymbol{\theta}}\Big\{l_{\boldsymbol{\theta}}^{(k)}\Big\} \tag{99}$$

As equações (98) e (99) são uma forma familiar de equações para a estimação de máxima verossimilhança dado os dados de uma família exponencial regular. Essas equações usualmente definem um estimador de máxima verossimilhança de $\boldsymbol{\theta}$ (Dempster et al., 1977).

2.7.3 Mistura Gaussiana

Seja $\mathbf{x} = (x_1, x_2, ..., x_n)$ uma amostra de observações independentes de uma mistura de J distribuições normais univariadas e $\mathbf{z} = (z_1, z_2, ..., z_n)$ as variáveis de indicação que determinam qual componente da mistura gerou a observação. Assim, $\mathbf{y = (x,z)}$ forma o vetor de dados completos, com fdp dada por $p(y) = p(z)f(x|z)$. Desta forma, temos que a densidade de probabilidade marginal de X é expressa como:

$$p(x; \boldsymbol{\theta}) = \sum_{j=1}^{J} \pi_j f(x|\theta_j) \tag{100}$$

em que $\boldsymbol{\pi}$ corresponde ao vetor de proporções desconhecidas das distribuições normais na mistura, de forma que $\sum_{j=1}^{J} \pi_j = 1$, $f(x|\boldsymbol{\theta})$ é função de densidade de probabilidade da distribuição normal e $\boldsymbol{\theta}$ é o vetor dos parâmetros desconhecidos $\theta_j = (\pi_j, \mu_j, \sigma_j^2)$. Logo, a função de verossimilhança baseada nos dados observados é dada por:

$$L(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}) = \prod_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{J} I(z_i = j)\pi_j f(x_i|\mu_j, \sigma_j^2), \tag{101}$$

em que $I(z_i = j) = 1$ se $z_i = j$ e zero caso contrário e $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\theta}_1, \boldsymbol{\theta}_2, ..., \boldsymbol{\theta}_J)$.

A expressão (101) pode ser escrita na forma da família exponencial:

$$L(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}) = exp\Big\{\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{J} I(z_i = j)\Big[\ln(\pi_j) - \frac{1}{2}\Big(\ln \sigma_j^2 - \frac{(x_i - \mu_j)^2}{\sigma_j^2} - \ln 2\pi\Big)\Big]\Big\}. \tag{102}$$

E-step

Dada a estimativa atual dos parâmetros em $\boldsymbol{\theta}^k$, em que k corresponde ao número de iterações do algoritmo, a distribuição condicional de Z_i, pelo Teorema de Bayes, é a proporção penalizada da densidade normal, dada por:

$$T_{j,i}^k = P(Z_i = j|X_i = x_i; \boldsymbol{\theta}^k) = \frac{\pi_j^k f_j(x_i|\boldsymbol{\theta}^k)}{\sum_{j=1}^J \pi_j^k f_j(x_i|\boldsymbol{\theta}^k)}. \tag{103}$$

Desta forma, a expressão resultante no E-step é:

$$Q(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\theta}^k) = E[\ln(L(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}))] = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^J T_{j,i}^k \left[\ln \pi_j - \frac{1}{2}\Big(\ln \sigma_j^2 - \frac{(x_i - \mu_j)^2}{\sigma_j^2} - \ln 2\pi \Big) \right] \tag{104}$$

M-step

Considerando k interações, na etapa de maximização é necessário a obtenção do argumento que maximiza $Q(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\theta}^k)$, ou seja:

$$\left(\pi_j^{(k+1)}, \sigma_j^{2(k+1)}, \mu_j^{(k+1)}\right) = \text{argmax}_{\boldsymbol{\theta}} \Big\{ Q(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\theta}^k) \Big\} \tag{105}$$

Sendo assim, temos que:

$$\pi_j^{(k+1)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n T_{j,i}^{(k)} \tag{106}$$

$$\mu_j^{(k+1)} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i T_{j,i}^{(k)}}{\sum_{i=1}^n T_{j,i}^{(k)}} \tag{107}$$

$$\sigma_j^{2(k+1)} = \frac{\sum_{i=1}^n T_{j,i}^{(k)} \left(x_i - \mu_j^{(k+1)} \right)^2}{\sum_{i=1}^n T_{j,i}^{(k)}} \tag{108}$$

As expressões (106), (108) e (107) fornecem as estimativas dos parâmetros desconhecidos de uma mistura de gaussianas baseada na maximização da função de verossimilhança (Pawitan, 2001).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Localização e seleção das regiões de interesse

O primeiro passo na criação do planejamento otimizado consiste na localização das regiões de interesse nas imagens de tomografia computadorizada. Este procedimentos é de vital importância para a qualidade do tratamento sob o ponto de vista da localização dos tecidos alvo bem como a delimitação dos tecidos críticos. Neste trabalho, as imagens de tomografia computadorizada utilizadas são de pacientes reais e foram obtidas com a aprovação do conselho de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o processo número 3006/2008, aprovado em 03/11/2008.

Existem atualmente softwares que oferecem comandos já compilados que são capazes de associar à uma imagem, simultaneamente, matrizes ou vetores de localização das regiões de interesse definidas pelo usuário através de polígonos feitos pelo cursor do mouse ou mesa digitalizadora. Na realização desta etapa foi adotado o software MATLAB (2007a, The MathWorks, Natick, MA). A escolha deste software foi por este ser o programa existente no laboratório que apresenta os recursos gráficos disponíveis que facilitaram a visualização e manipulação das imagens de tomografia computadorizada. Depois de delimitadas as regiões de interesse, a imagem foi dividida em pixels e foram obtidas as localizações desses com relação aos tecidos críticos, saudáveis e tumor para serem utilizadas na construção da matriz de deposição de dose A. Para ilustração do procedimento de seleção das regiões de interesse, considere a imagem de tomografia computadorizada apresentada na Figura 10-A. Utilizando o comando *roipoly* do pacote de processamento de imagens, as regiões de interesse foram selecionadas e a imagem resultante deste procedimento fornece a localização das regiões de interesse em destaque, Figura 10-B.

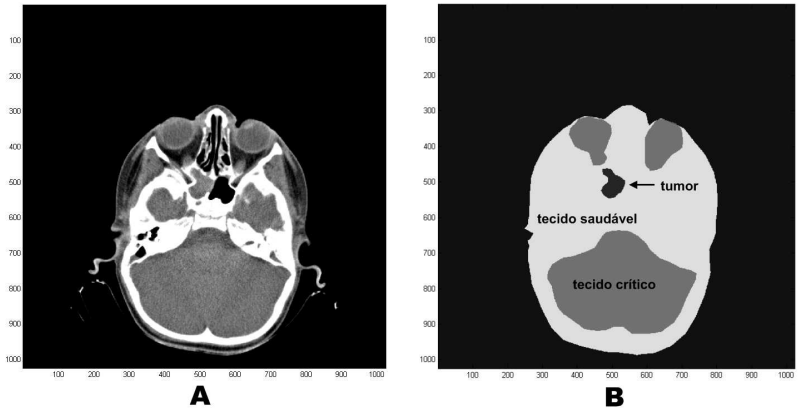

Figura 10: Procedimento de localização e seleção das regiões de interesse: a) Imagem de tomografia computadorizada, b) Regiões de interesse selecionadas.

3.2 Correção de heterogeneidade na composição dos tecidos irradiados

Existe uma ampla literatura que aborda os efeitos da deposição de dose na criação de planejamentos para radioterapia considerando diferentes meios absorvedores ou tecidos. Dentre os trabalhos publicados pode-se citar Hendee et al. (2005); Bentel (1996) e (Jayaraman et al., 1996). Estes autores afirmam, baseados em resultados teóricos e práticos, que o meio absorvedor influencia a forma como o feixe de radiação deposita sua energia enquanto interage com o tecido irradiado. Intuitivamente esta afirmação é perfeitamente válida dado que cada meio absorvedor possui suas próprias características físico-químicas (Attix, 2004). Assim, foram propostas neste trabalho duas metodologias para o planejamento da radioterapia, abordando duas diferentes formas para a modificação na construção da matriz de deposição de dose A utilizada no modelo de programação linear (7)-(14), visando considerar a composição dos tecidos irradiados.

Na primeira abordagem realizada, foram utilizados os tons de cinza presentes na imagem de tomografia computadorizada como fatores de ponderação adicionais em cada componente da matriz de deposição de dose A, de forma que as linhas da matriz são multiplicadas pelos valores numéricos correspondentes aos tons de cinza dos pixels e estes são relacionados individualmente para todos os pixels da imagem. Esta abordagem foi proposta considerando a relação existente entre os coeficientes de atenuação linear da água e dos tecidos irradiados, o que resulta na obtenção de uma padrão numérico responsável pela produção de contraste nas imagens, conhecido como *número de CT* (Johns & Cunningham, 1983). Posteriormente, atribuindo uma escala de cores a este padrão, os tons de cinza utilizados nesta abordagem são obtidos. Desta forma, a construção da matriz de deposição de dose A é dada por:

$$A_{(p,a,i)} = Se^{(-\mu d_{(p,a,i)})}C_T(p), \tag{109}$$

em que a $C_T(p)$ assume o valor numérico correspondente ao tom de cinza no pixel p.

A segunda abordagem proposta é baseada em uma propriedade física em que cada meio absorvedor possui uma capacidade intrínseca de absorver ou atenuar um feixe de radiação. Esta característica é quantificada através do coeficiente de atenuação linear. Sendo assim, é possível afirmar que todos os tecidos que constituem o corpo humano contribuem com alguma fração no processo de atenuação do feixe de radiação. Desta forma, a idéia central envolvida na alteração na formulação da matriz de deposição de dose A nesta abordagem é, através do coeficiente de atenuação linear, explorar o potencial de atenuação e deposição de dose para diferentes meios absorvedores. A classificação dos diferentes meios absorvedores pode ser determinada na imagem utilizando a teoria de segmentação descrita no item **2.7**. A Figura 11 mostra valores de coeficiente de atenuação linear em escala logarítmica para diferentes meios absorvedores (tecidos humanos e ar) e energias (ICRU, 1989). Para mais informações sobre o coeficiente de atenuação linear veja o **ANEXO A**.

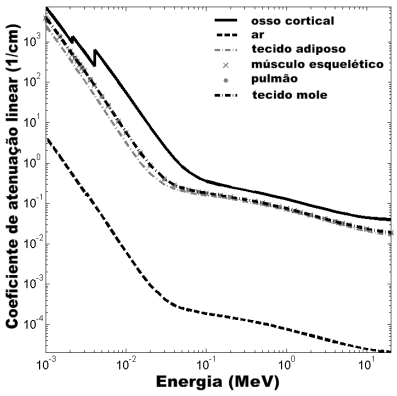

Figura 11: Coeficientes de atenuação linear para diferentes meios absorvedores.

Na Figura 11 pode-se observar a proximidade entre os coeficientes de atenuação linear de tecidos como pulmão, músculo esquelético e tecido adiposo, principalmente com o aumento da energia do feixe de radiação. Por convenção, sangue, artérias, veias, pulmões, tecido adiposo, músculo esquelético e outros são caracterizados como tecido mole, uma composição de tecidos (ICRU, 1989). Nesta abordagem são consideradas três estruturas principais: tecido mole, osso cortical e cavidades aéreas, que possuem coeficientes de atenuação linear distintos. Esta diferenciação é fundamental para o estudo da deposição de dose no tecido irradiado que embasa o modelo matemático (Attix, 2004). Considerando um feixe de fótons com energia de 10 MeV, a proporção entre os coeficientes de atenuação linear para ar, tecido mole e osso cortical, respectivamente, é

de $0,0011 : 1 : 1,91$. Propõe-se utilizar esta proporção como fator adicional de atenuação para as estruturas em questão. Utilizando estas proporções entre os coeficientes de atenuação linear é feita uma modificação na equação (2) de forma que:

$$A_{(p,a,i)} = Se^{(-\mu d_{(p,a,i)})} f_h(p), \tag{110}$$

em que a variável $f_h(p)$ assume um valor na proporção $0,0011 : 1 : 1,91$ respectivamente para ar, tecido mole e osso cortical de acordo com a classificação do pixel p.

A classificação de tecidos pode ser implementada utilizando métodos estatísticos de segmentação de imagens como a mistura gaussiana, utilizada neste trabalho, no qual os parâmetros das gaussianas são estimados através do algoritmo EM (Dempster et al., 1977; Yamazaki & Yamazaki, 1998), descrito no item **2.7.2**. O código fonte utilizado neste trabalho para a segmentação das imagens está disponível em *http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/10956-em-image-segmentation.*

Com as alterações propostas, o modelo (7)-(14) agora é capaz de considerar não apenas a localização das regiões de interesse mas também incorporar diferentes potenciais de atenuação para distintos tecidos irradiados e cavidades aéreas. Para exemplificar a abordagem proposta, considere a imagem de tomografia computadorizada apresentada na Figura 10-A. Baseado nesta imagem as regiões de interesse são localizadas, Figura 12-A. Após a localização das regiões de interesse, a imagem é segmentada de forma que cavidades aéreas, tecido ósseo e tecido mole são localizados, Figura 12-B. O objetivo a ser alcançado pela metodologia empregada é realizar a distinção simultânea das regiões de interesse e da composição dos tecidos irradiados, Figura 12-C. O procedimento completo de seleção de regiões de interesse e segmentação dos tecidos irradiados é apresentado na Figura 12.

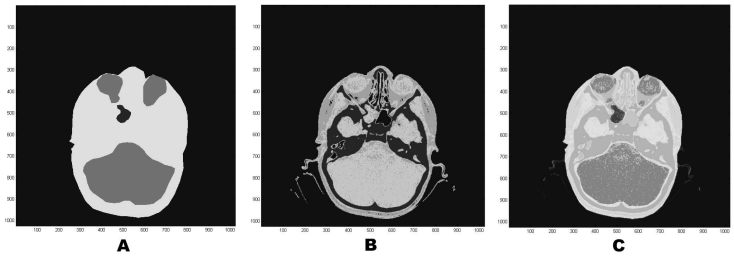

Figura 12: Manipulação das imagens de tomografia computadorizada: a) Seleção das regiões de interesse, b) Segmentação dos tecidos irradiados, c) Fusão entre a imagem segmentada e a seleção das regiões de interesse.

Para complementar o processo da distinção da composição dos tecidos irradiados e tornar a simulação mais próxima do planejamento real, o termo $e^{(-\mu d_{(p,a,i)})}$ presente na equação (2) foi substituído por valores obtidos durante procedimentos dosimétricos de calibração de um feixe de fótons com energia de 10 MeV. Este procedimento quantifica o perfil de atenuação do feixe ao interagir com um meio absorvedor padrão. A Figura 13 mostra o perfil de atenuação com relação à profundidade alcançada em água para um feixe de fótons com energia de 10 MeV.

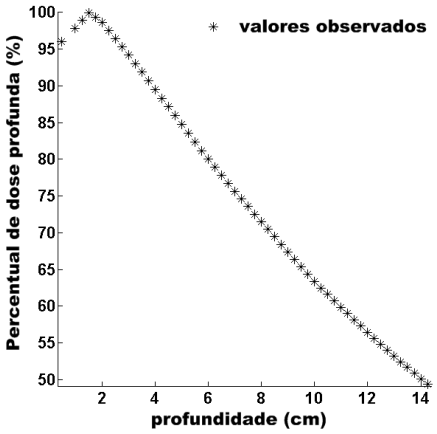

Figura 13: Perfil de atenuação do feixe de radiação em água com relação à profundidade.

3.3 Implementação do modelo de otimização

As simulações foram realizadas em um computador com 4 GB de memória RAM e um processador Pentium QuadCore 2.4 Ghz no Laboratório Central de Informática (LCI) do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu-SP. O problema de programação linear foi resolvido utilizando o algoritmo Primal-Dual de Pontos Interiores da rotina de programação linear do software GLPK (*GNU Linear Programming Kit*, código fonte disponível gratuitamente em *http://www.gnu.org/software/glpk*, sistema operacional Linux).

3.4 Resumo da metodologia utilizada

Para resumir a metodologia proposta, considere o fluxograma mostrado na Figura 14 que apresenta os procedimentos envolvidos na criação de planejamentos otimizados considerando as abordagens propostas e desenvolvidas neste trabalho.

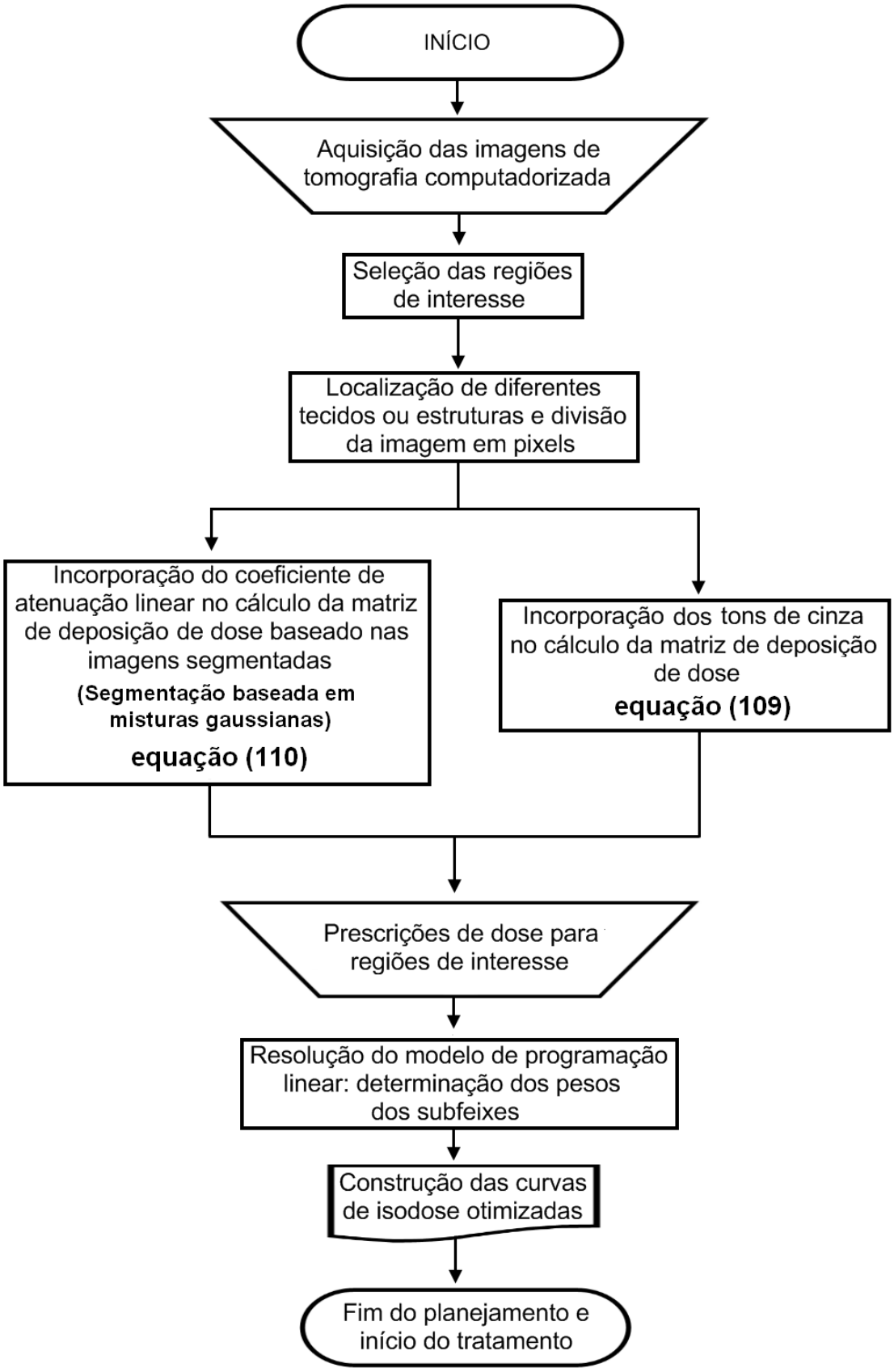

Figura 14: Fluxograma do planejamento otimizado considerando a localização das regiões de interesse e a composição dos tecidos irradiados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 15 a seguir apresenta as imagens de tomografia computadorizada utilizadas nas simulações realizadas. Nestas imagens é possível a visualização de massas tumorais bem definidas e em distintas regiões anatômicas. As áreas destacadas em amarelo representam as regiões alvo (massas tumorais) e as destacadas em vermelho representam os tecidos críticos considerados. A imagem 15-A é referente à um diagnóstico de uma massa tumoral no cérebro, localizada em uma região onde praticamente todos os tecidos são considerados críticos. Na imagem 15-B o tumor está localizado no seio nasal direito e são considerados tecidos críticos os globos oculares, nervos ópticos e o tecido cerebral. As imagens 15-C e 15-D são referentes ao diagnóstico de múltiplos focos tumorais no pulmão e a medula óssea é considerada como tecido crítico. A imagem 15-E é referente ao diagnóstico de múltiplos focos tumorais no fígado em que os rins e medula óssea são tecidos críticos e a imagem 15-F apresenta um caso de um diagnóstico de um tumor localizado no rim esquerdo, com o fígado, medula óssea e rim direito sendo considerados como tecidos críticos.

As imagens de tomografia foram obtidas em alta definição (512 x 512 ou 1024 x 1024 pixels), o que permite a localização de pequenas estruturas anatômicas e diferentes tecidos. Sob condições ideais, estas dimensões das imagens devem ser mantidas na rotina de otimização, contudo, devido à limitação computacional, este procedimento não foi realizado. O número de linhas da matriz de deposição de dose A é relacionado com o número total de pixels da imagem e o número de colunas está relacionado com a quantidade de subfeixes e posições angulares, sendo este valor dado por $k\eta$. Desta forma, o número de linhas da matriz A reflete a resolução das imagens utilizadas e o número de colunas expressa o desempenho da resolução do problema de otimização.

Para obter um equilíbrio entre performance computacional e qualidade do planejamento, foram utilizadas 100 x 100 pixels nas imagens de tomografia computadorizada e oito posições angulares (0°, 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270°, 315°), totalizando 1196 subfeixes ($k\eta = 1196$). Os valores adotados, em Gy, para os elementos dos vetores LST, LIT, LSC e LSS foram respectivamente 100, 90, 36 e 38. Nesta prescrição é necessária uma deposição de dose relativamente alta nos tecidos alvo e nos tecidos saudáveis e críticos uma dose relativamente baixa. Deve-se ressaltar que as simulações foram realizadas utilizando imagens de diferentes pacientes com distintos diagnósticos e os planejamentos realizados não seguem nenhum protocolo clínico.

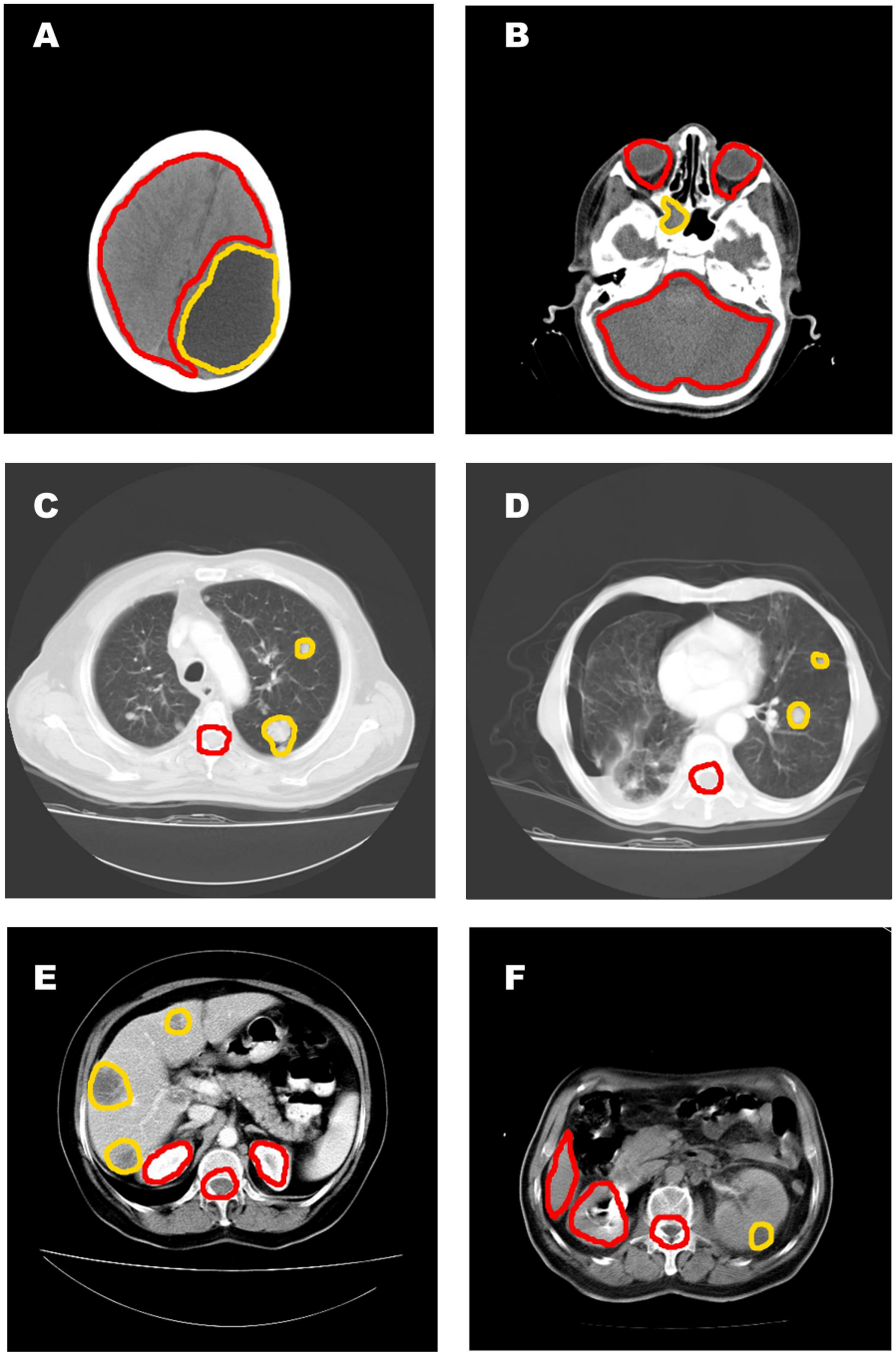

Figura 15: Imagens de tomografia computadorizada utilizadas na criação dos planejamentos otimizados.

As imagens apresentadas na Figura 15 foram escolhidas com o objetivo de avaliar o comportamento da modelagem matemática em situações específicas, como exemplo a presença de grande quantidade de tecido ósseo (imagens 15-A e 15-B), cavidades aéreas (imagens 15-C e 15-D) e múltiplos focos tumorais e grande quantidade de tecido mole (imagens 15-E e 15-F).

A Figura 16 mostra três planejamentos realizados utilizando os tons de cinza como pesos adicionais na construção da matriz de deposição de dose A. A dose depositada, representada pelas curvas de isodose, nos planejamentos a seguir estão normalizadas com relação à dose prescrita para o tumor e devem ser interpretadas como percentual de dose depositada sob a dose prescrita para a região alvo. Considerando esta abordagem, os resultados obtidos foram satisfatórios quando a metodologia proposta é aplicada à imagens com ausência de cavidades aéreas e grande quantidade de tecido ósseo. Estas duas situações figuram os extremos da distribuição de tons de cinza de uma imagem de tomografia computadorizada. Para regiões da imagem onde há a presença de cavidades aéreas, os tons de cinza predominantes variam entre o cinza escuro e o preto, numericamente representado por valores próximos de zero. Após a multiplicação destes pesos adicionais com a as linhas da matriz A, a contribuição de dose para os pixels referentes à estas regiões é consideravelmente diminuída ou, em casos extremos, anulada. Por esta razão não foi possível realizar o planejamento para todas as imagens de tomografia apresentadas na Figura 15.

Em regiões em que há grande quantidade de tecido ósseo, os tons de cinza predominantes variam entre o cinza claro e o branco, numericamente representado por valores próximos de um. Baseado nas condições de factibilidade garantidas pelas restrições elásticas (Holder, 2003), a contribuição de dose para os pixels referentes à estas regiões é superestimada, o que resultaria em uma deposição de dose elevada nas proximidades de estruturas ósseas ou ainda, a dose prescrita para o tumor não é alcançada, pois os limites de dose para os tecidos críticos e saudáveis seriam violados.

Outra característica presente nesta abordagem é a influência da qualidade das imagens utilizadas com relação ao processo de aquisição e processamento das imagens de tomografia, visto que todos os tons de cinza são utilizados e a presença de possíveis estruturas indesejadas ou artefatos não são desconsiderados, influenciando o resultado do planejamento.

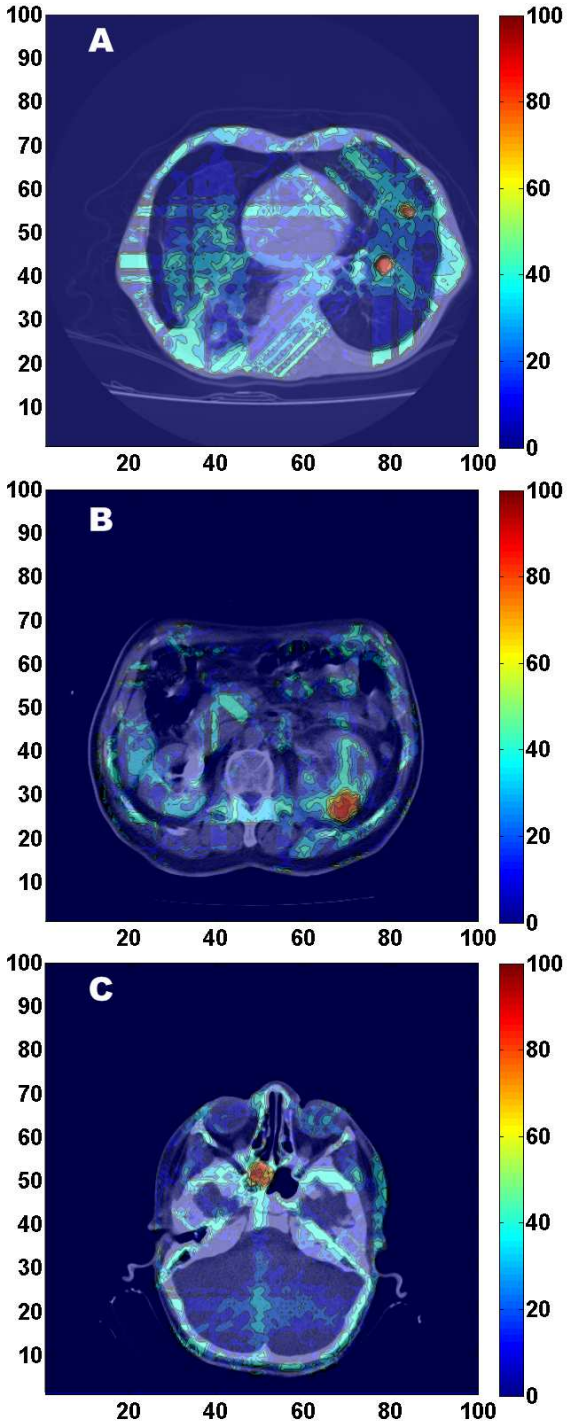

Figura 16: Curvas de isodose obtidas pelos planejamentos otimizados considerando os tons de cinza como pesos adicionais na formulação da matriz A.

Diferente da primeira abordagem, a metodologia baseada na propriedade física dos diferentes potenciais de atenuação dos tecidos biológicos irradiados forneceu resultados com qualidade superior e sem nenhuma dependência da qualidade ou características das imagens utilizadas. A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos para o valor da função objetivo para os seis casos estudados (A, B, C ,D ,E ,F), mostrando que em todas as simulações, os objetivos foram atingidos mesmo quando há fatores complicantes, como a presença de extensa região de tecido crítico, presença de múltiplos focos tumorais, grande quantidade de tecido ósseo e outros. O desempenho computacional obtido na resolução do problema de otimização também foi satisfatório. Essa característica dos planejamentos otimizados é crucial para o bom desempenho do fluxo de atendimentos em hospitais e clínicas especializadas, dado que os planejamentos reais são criados utilizando conjuntos com dezenas de imagens.

Tabela 1: Desempenho computacional e resultados parciais da função objetivo minimizada para os planejamentos otimizados considerando os coeficientes de atenuação linear dos tecidos irradiados como pesos adicionais na formulação da matriz A.

Imagem	$l^T t$	$u_c^T c$	$u_s^T s$	Tempo computacional (s)
A	1,3265	1,7417	1,0625	0,42877
B	0	0	0,1502	0,36087
C	0	0	0,2739	0,36392
D	0	0	0,0680	0,36582
E	0	0	0,3861	0,36697
F	0	0	0,2695	0,36621

A Figura 17 apresenta as curvas de isodose referentes as doses calculadas no planejamento otimizado baseado na segunda proposta. Em geral, é desejado sempre uma deposição homogênea de dose dentro das regiões de interesse de forma que todos os tecidos delimitados por estas regiões recebam a mesma dose e esse efeito pode ser observado. Outra característica dos resultados apresentados na Figura 17 é a conformação da dose máxima na região tumoral e uma baixa deposição de dose em tecidos críticos e saudáveis, uma vez que os limites de dose prescritos para esses tecidos foram respeitados.

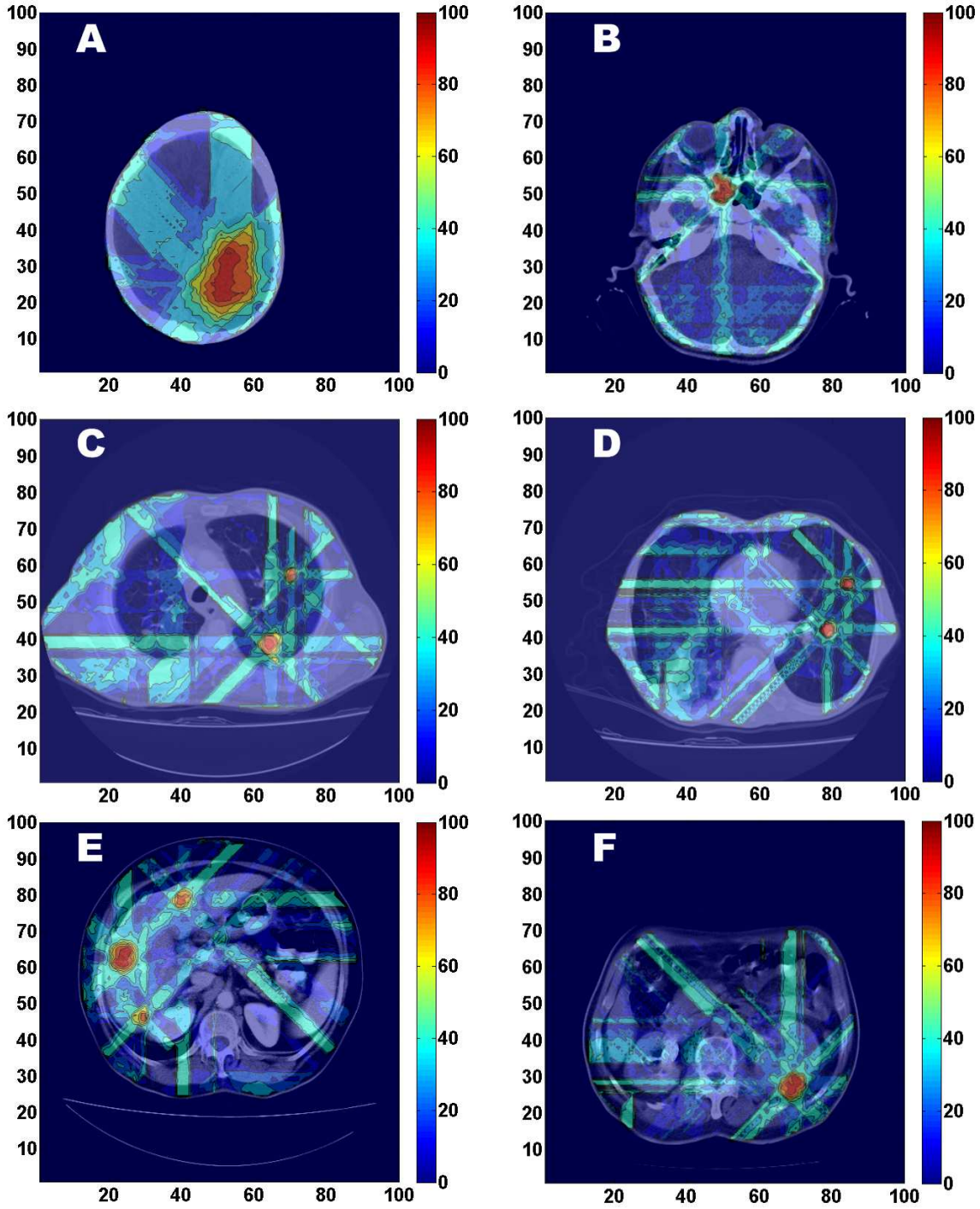

Figura 17: Curvas de isodose obtidas pelos planejamentos otimizados considerando os coeficientes de atenuação linear dos tecidos irradiados como pesos adicionais na formulação da matriz A.

Todos as curvas de isodose obtidas apresentam o efeito de conformação de dose nas regiões alvo, mesmo no caso 15 - A, onde a quantidade de tecido crítico considerada e o tamanho do tumor diagnosticado dificultam a combinação entre os pesos de forma a respeitar os limites de dose prescritos, mas como pode ser observado na Figura 17-A, a conformação de dose na região tumoral foi alcançada sem a violação do limite de dose para a região crítica. As contribuições resultantes dos pesos dos subfeixes para as posições angulares adotadas em todos os planejamentos são mostrados na Figura 18. Esta contribuição individualizada dos subfeixes é uma das principais responsáveis pelo caráter conformacional dos planejamentos otimizados e esta característica é visualizada pela diferença entre as contribuições dos pesos em suas respectivas posições angulares. Considerando a anatomia dos tecidos irradiados e a localização das regiões de interesse delineadas nas imagens de tomografia apresentadas na Figura 15, é possível notar que os planejamentos otimizados exploraram a melhor configuração entre os pesos dos subfeixes e os seus ângulos de incidência.

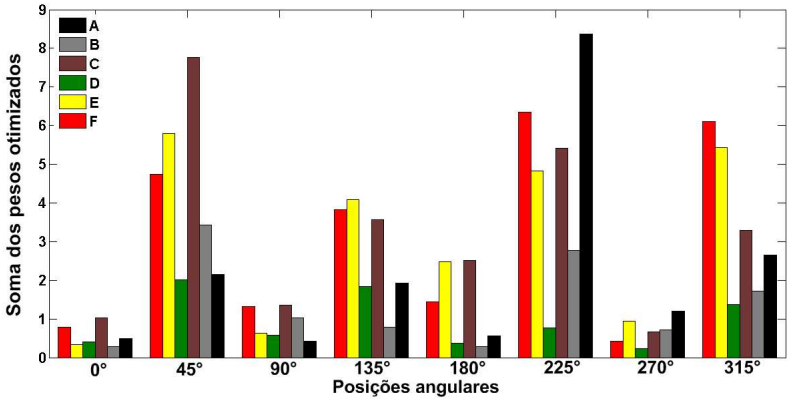

Figura 18: Contribuição resultante dos pesos otimizados obtidos pelos planejamentos realizados considerando os coeficientes de atenuação linear dos tecidos irradiados como pesos adicionais na formulação da matriz A.

Visando comparar o planejamento feito com o auxílio da modelagem matemática apresentada e os planejamentos reais executados por *softwares* comerciais, novas simulações foram feitas em parceria com a Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos, hospital de referência no tratamento do câncer no Brasil e exterior. Baseado nas imagens de tomografia computadorizada, os planejamentos foram obtidos e as curvas de isodose foram comparadas. Para ilustrar esta comparação, considere as imagens apresentadas na Figura 19. As regiões destacadas em amarelo e vermelho referem-se respectivamente à regiões alvo e tecidos críticos.

As imagens utilizadas mostram dois planos transversais distintos de um paciente que foi diagnosticado com tumor de próstata. Na imagem 19-A estão presentes três tipos de tecidos críticos: bexiga, reto e cabeças de fêmur. Já na imagem 19-B há a presença de um único tecido

crítico, sendo esse o reto. O planejamento real foi realizado com o auxílio do sistema computacional *InterSoft* (Julias et al., 2006; Alva & Nicolucci, 2007). A dose prescrita para o tumor foi de 74 Gy. As prescrições para os tecidos críticos no planejamento real são dadas em função do volume dos órgãos irradiados, recebendo o nome de *restrições dose-volume*.

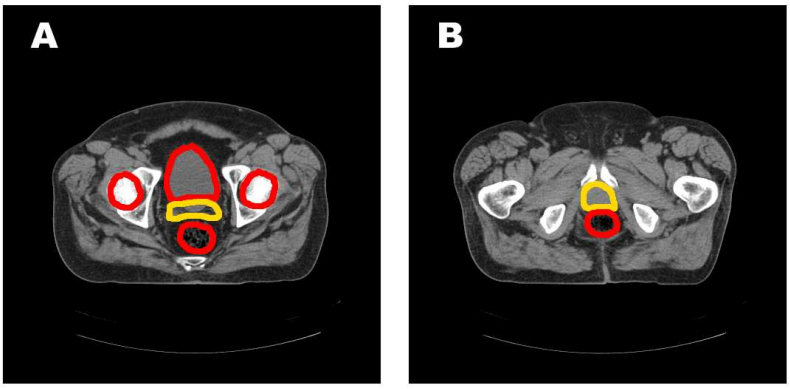

Figura 19: Imagens de tomografia utilizadas nas simulações feitas em parceria com a Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos.

Como a formulação matemática empregada não utiliza tal formalismo, as prescrições adotadas nas simulações para os tecidos críticos e saudáveis foram assumidas como sendo as menores possíveis, de forma que a dose de 74 Gy seja aplicada ao tumor e ao mesmo tempo que os limites de dose nos demais tecidos não sejam violados. As simulações foram realizadas considerando quatro posições angulares (0°, 90°, 180°, 270°) e 2000 subfeixes ($k\eta = 2000$). A Figura 20 mostra as curvas de isodose para essas novas simulações.

É possível notar nos dois tipos de planejamento que a concentração de dose próxima à superfície da pele e o efeito de atenuação do feixe de radiação são semelhantes. Ainda, é possível constatar que ambos planejamentos obtiveram sucesso na deposição da dose prescrita para a região alvo. Os resultados referentes às parcelas da função objetivo minimizada e dos tempos computacionais para a resolução do problema de otimização são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Desempenho computacional e resultados parciais da função objetivo minimizada do planejamento otimizado para o caso de próstata mostrado na Figura 19.

Imagem	$l^T t$	$u_c^T c$	$u_s^T s$	Tempo computacional (s)
A	0,3515	1,5224	1,2454	0,37533
B	0,2159	1,4021	1,3563	0,37421

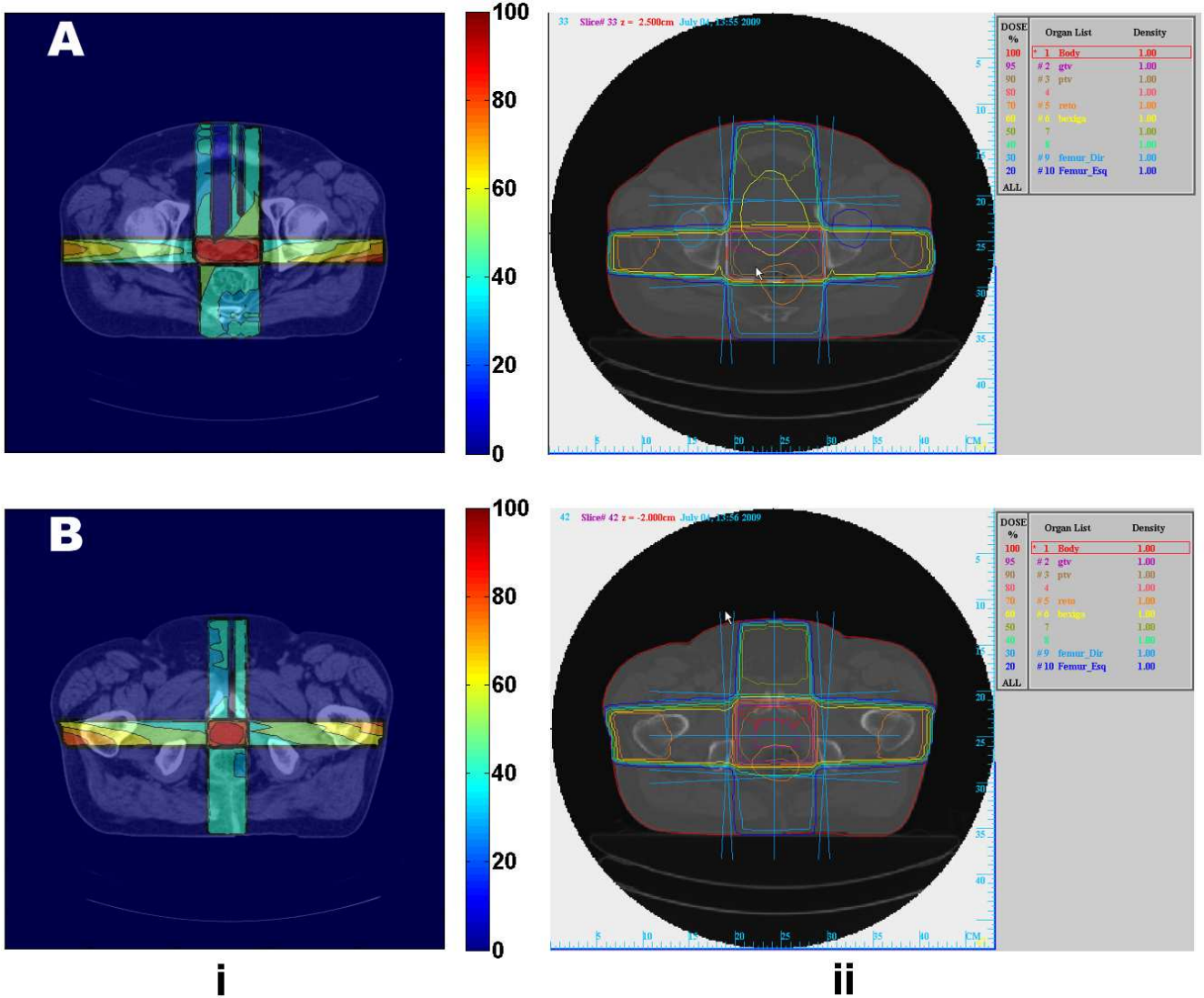

Figura 20: Curvas de isodose dos planejamentos simulados (i) e reais (ii), baseados nas imagens 19-A e 19-B.

Mesmo considerando que a metodologia e o modelo de programação linear abordados neste trabalho não contemplam o efeito da radiação espalhada, pela Figura 20 pode-se notar semelhanças entre os planejamentos simulados e reais. Analisando os valores parciais da função objetivo minimizada na Tabela 2, as observações feitas acerca da qualidade da metodologia proposta e dos planejamentos simulados são reafirmados e justificados. Os valores obtidos para as parcelas da função objetivo indicam que não houve uma diferença considerável entre a dose prescrita e a dose depositada. Particularmente, o valor obtido para a parcela da função objetivo referente à $l^T t$ nas duas simulações indicam que o tumor recebeu toda a dose prescrita. O mesmo raciocínio pode ser estendido com relação aos valores obtidos para as parcelas da função objetivo $u_c^T c$ e $u_s^T s$ referentes respectivamente aos tecidos críticos e saudáveis.

Para avaliar quantitativamente as relações entre as curvas de isodose obtidas com os dois planejamentos, as áreas das regiões de isodose correspondentes respectivamente à 100%, 90%, 70% e 50% da dose prescrita para o tumor, feitas com o planejamento simulado e com o planejamento real foram calculadas. Este procedimento foi realizado utilizando o comando *roipoly* no MATLAB, em que os contornos das regiões de interesse foram selecionados nas imagens, fornecendo posteriormente uma estimativa do número de pixels pertencentes a estas regiões. Em seguida, com o objetivo de avaliar a extensão das regiões com a mesma quantidade de dose sob o tecido biológico irradiado, os percentuais de pixels referentes às regiões de isodose foram obtidos com relação à extensão do contorno do paciente. Os resultados são apresentados na Figura 21.

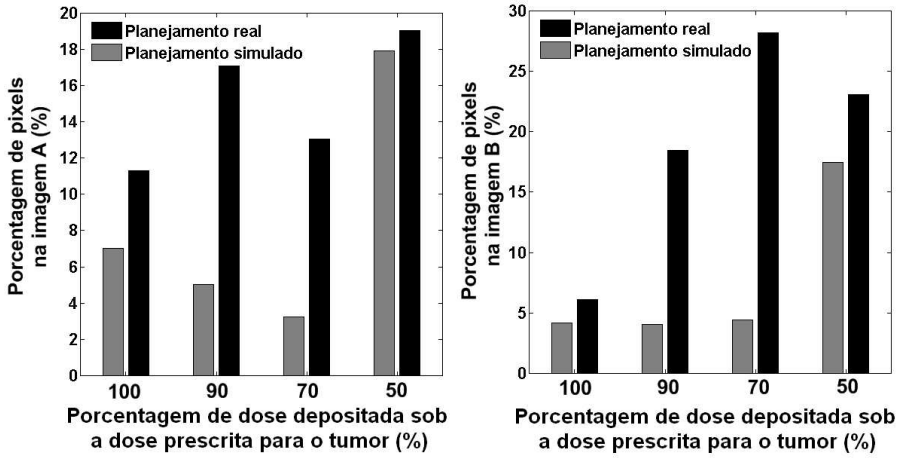

Figura 21: Comparação entre os percentuais de pixels com mesma quantidade de dose absorvida nos planejamentos simulados e reais.

Pode-se observar que existem evidências que atribuem um comportamento superior da metodologia proposta com relação a deposição de dose nos tecidos críticos e saudáveis (Viana et al., 2009b; Florentino & Viana, 2009; Viana et al., 2009c). Ambos planejamentos obtiveram

sucesso na deposição da dose prescrita para o tumor, contudo, como pode ser observado na Figura 21, as extensões das áreas das regiões de isodose são maiores para o planejamento real do que para o planejamento simulado. Este fato implica que o planejamento simulado com o uso da programação linear possui condições de poupar uma área mais extensa de tecidos críticos e saudáveis do efeito da radiação. Baseado na Figura 20, observa-se ainda que, as curvas de isodose dos planejamentos simulados se apresentam mais concentradas do que as dos planejamentos reais.

A incorporação de diferentes potenciais de atenuação causados pela heterogeneidade da composição dos tecidos irradiados e a consideração da própria atenuação do feixe de radiação pela metodologia proposta tornaram as simulações mais próximas dos planejamentos reais do que os propostos na literatura. Segundo Viana et al. (2010), os resultados obtidos com a metodologia proposta neste trabalho, quando comparados aos encontrados na literatura, apresentaram melhor desempenho com relação à deposição conformacional de dose. Desta forma, considerando o contexto dos modelos de programação linear, a metodologia proposta neste trabalho pode ser considerada como uma ferramenta de auxílio para a construção de sistemas de planejamento baseados em técnicas de otimização linear.

5 CONCLUSÕES

A metodologia apresentada propõe a incorporação de diferentes potenciais de atenuação causados pela heterogeneidade da composição dos tecidos biológicos para a criação de planejamentos otimizados para radioterapia. Esta correção é baseada nos diferentes coeficientes de atenuação linear dos tecidos irradiados. A presença de cavidades aéreas também foi considerada e essas influenciam na deposição de dose devido ao baixo coeficiente de atenuação linear.

Uma característica evidente nos resultados apresentados é a conformação da dose total na região tumoral. Em casos com múltiplos focos tumorais ou com a presença de cavidades aéreas, o planejamento otimizado obteve sucesso tanto na deposição total da dose nas regiões alvo quanto na deposição de dose dentro do limite prescrito para tecidos críticos e saudáveis. Outra situação importante explorada com sucesso pelas simulações, foi a presença de extensas regiões de tecido crítico. Quando considerados os dados dosimétricos com relação à atenuação do feixe de radiação e a correção de heterogeneidade na composição dos tecidos irradiados, as simulações dos planejamentos otimizados incorporaram fatores que representam características importantes com relação ao processo da interação da radiação com a matéria.

Os planejamentos otimizados obtidos utilizando a metodologia proposta baseada na incorporação de diferentes potenciais de atenuação causados pela heterogeneidade da composição dos tecidos irradiados foram comparados com os planejamentos reais realizados no Hospital de Câncer de Barretos, indicando que os planejamentos otimizados obtiveram sucesso na deposição das doses prescritas, similarmente aos planejamentos reais.

A literatura atual apresenta trabalhos que abordam, por diferentes meios, a obtenção da melhor composição de pesos relativos para os subfeixes considerando basicamente a localização inicial das estruturas de interesse. Entretanto, a composição dos tecidos irradiados não é explorada, mesmo sendo extremamente importante. Sendo assim, a metodologia proposta pode ser vista como uma colaboração para o planejamento otimizado, pois este procedimento incorpora diferentes fatores de atenuação de acordo com os tecidos irradiados, fornecendo assim, informações importantes que quantificam o real potencial de atenuação que cada tecido irradiado possui, auxiliando o sistema de planejamento a encontrar a solução viável do problema inverso.

Ainda, considerando a qualidade e as características dos planejamentos otimizados

obtidos, a metodologia proposta apresenta um grande potencial de aplicabilidade, considerando a construção de sistemas de planejamento para radioterapia baseados em modelos de programação linear, utilizando plataformas livres e uma linguagem não compilada.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Para um trabalho futuro, utilizando a metodologia para a incorporação de diferentes potenciais de atenuação, o problema de programação linear (7)-(14) será implementado utilizando a linguagem C. Outra tarefa a ser realizada é a construção de uma interface gráfica independente, que seja capaz de reconhecer e manipular imagens de tomografia computadorizada em formato DICOM (*Digital Imaging Communications in Medicine*) e assim, realizar todas as etapas da criação de planejamentos otimizados em um único software. Novas pesquisas devem ser feitas com o objetivo de incorporar outros fatores físicos na formulação do modelo matemático, como o efeito da radiação espalhada.

Com as melhorias propostas para a implementação, espera-se utilizar imagens de tomografia computadorizada em alta definição e, ainda, realizar comparações mais detalhadas e avaliar o desempenho da modelagem matemática com planejamentos feitos por *softwares* comerciais. Posteriormente, será possível a construção de planejamentos otimizados para radioterapia por meio de *softwares* nacionais baseados em modelos de programação linear.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, I.; RESENDE, M. G. C.; VEIGA, G.; KARMARKAR, N. An implementation of Karmarkar's algorithm for linear programming. **Mathematical Programming**, v.44, n.1, p.297–335, 1989.

ALVA, M.; NICOLUCCI, P. Determinação das doses em profundidade em radioterapia convencional e irradiação de corpo inteiro utilizando dosimetria termoluminescente. In: , 2007. **Proc. XII Congresso Brasileiro de Fisica Médica**; resumos. , 2007.

ATTIX, F. **Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry**. WILEY-VCH, 2004.

BAHR, G.; KEREIAKES, G.; HORWITZ, H.; FINNEY, R.; GALVIN, J.; GOODE, K. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. **Radiol**, v.91, p.686–693, 1968.

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

BARNES, E. R. A variation on Karmarkar's algorithm for solving linear programming problems. **Math Program**, v.36, n.2, p.174–182, 1986.

BEAVIS, A. Is tomotherapy the future of IMRT ? **Brit J Radiol**, v.77, p.285–295, 2004.

BEDNARZ, G.; MICHALSKI, D.; ANNE, P.; VALICENTI, R. Inverse treatment planning using volume-based objective functions. **Phys Med Biol**, v.49, p.2503–2514, 2004.

BENTEL, G. **Radiation Therapy Planning**. McGraw-Hill, 1996.

BERMAN, A.; PLEMMONS, R. **Nonnegative matrices in the mathematical sciences**. New York: Academic Press, 1979.

BLOOMER, W.; HELLMAN, S. Normal tissue response to radiation therapy. **N Engl J Med**, v.293, p.80–83, 1975.

BORTFELD, T. Optimized planning using physical objectives and constraints. **Sem Radiat Oncol**, v.9, p.20–34, 1999.

BOYER, A.; NYERICK, T. O. C. Clinical dosimetry for implementation of a multileaf collimator. **Med Phys**, v.19, p.1255–1261, 1992.

CHETTY, I.; MORAN, J.; NURUSHEV, T.; FRAASS, D. M. B.; WILDERMAN, S.; BIELAJEW, A. Experimental validation of the DPM Monte Carlo code using minimally scattered electron beams in heterogeneous media. **Phys Med Biol**, v.47, p.1837–1851, 2002.

CHO, S.; LEE, C.; MARKS, R.; OH, S.; SUTLIEF, S.; PHILLIPS, M. Optimization of intensity modulated beams with volume constraints using two methods: Cost function minimization and projections onto convex sets. **Med Phys**, v.25, p.435–443, 1998.

CORMACK, A.; QUINTO, E. The mathematics and physics of radiation dose planning using X-rays. **Contemp Math**, v.113, p.41–55, 1990.

DATASUS. Estatísticas Vitais - Mortalidade e Nascidos Vivos, 2008. URL: http://tabnet.datasus.gov.br; [Online, acessado em 25 de Setembro de 2008].

DEASY, J. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. **Med Phys**, v.24, p.1157–1161, 1997.

DEMPSTER, A.; LAIRD, N.; RUBIN, D. Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. **J Roy Statist Soc Ser B**, v.39, p.1–38, 1977.

DIKIN, I. Iterative solution of problems of linear and quadratic programming. **Soviet Mathematics Doklady**, v.8, p.674–675, 1967.

D'SOUZA, W.; MEYER, R.; SHI, L. Selection of beam orientations in intensity-modulated radiation therapy using single-beam indices and integer programming. **Phys Med Biol**, v.49, p.3465–3481, 2004.

FANG, S.; PUTHENPURA, S. **Linear Optimization and Extensions: Theory and Algorithms**. New York: Prentice Hall College Div, 1993.

FENWICK, J.; TOMÉ, W.; KISSICK, M.; MACKIE, R. Modelling simple helically delivered dose distributions. **Med Phys**, v.50, p.1505–1517, 2005.

FERRIS, M.; LIM, J.; SHEPARD, M. Radiosurgery Treatment Planning via Nonlinear Programming. **Ann Oper Res**, v.119, p.247–260, 2003.

FLORENTINO, H.; VIANA, R. Planejamento conformacional otimizado para radioterapia via programação linear: um estudo de caso. In: , 2009. **Proc. XXXII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**; resumos. , 2009.

FRAASS, A. The development of conformal radiation therapy. **Med Phys**, v.22, p.1911–1921, 1995.

GARCÍA, E.; JIMÉNEZ, J.; PUIMEDÓN, J. Dose calculation in patients with PENELOPE/PENGEOM. **J Phys Conf Ser**, v.74, p.1–4, 2007.

HALABI, T.; CRAFT, D.; BORTFELD, T. Dose-volume objectives in multi-criteria optimization. **Phys Med Biol**, v.51, p.3809–3818, 2006.

HALL, E. **Radiobiology for the radiologist**. Philadelphia: Lippincott, 1994.

HENDEE, W.; G, I.; HENDEE, E. **Radiation Therapy Physics**. John Wiley and Sons, 2005.

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

HONG, T.; CRAFT, D.; CARLSSON, F.; BORTFELD, T. Multicriteria optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning for locally advanced cancer of the pancreatic head. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.51, p.3809–3818, 2006.

HOUNSFIELD, G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. **Br J Radiol**, v.46, n.552, p.1016–1022, 1973.

HOUNSFIELD, G. N. Historical notes on computerized axial tomography. **J Can Assoc Radiol**, v.27, n.3, p.135–142, 1976.

ICRU. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. Rel. téc., Report 44 of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, USA, 1989. This is a full TECHREPORT entry.

INCA. Estimativa 2008 - Incidência de Câncer no Brasil, 2008. URL: http://www.inca.gov.br; [Online, acessado em 2 de Setembro de 2009].

JAYARAMAN, S.; L, L.; E, L. **Clinical Radiotherapy Physics**. Springer-Verlag, 1996.

JOHAN, L.; BENGT, K.; BRAHME, A. An adaptive control algorithm for optimization of intensity modulated radiotherapy considering uncertainties in beam profiles, patient set-up and internal organ motion. **Phys Med Biol**, v.43, p.1605–1628, 1998.

JOHNS, H.; CUNNINGHAM, J. **The Physics of Radiology**. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1983.

JORDAN, T.; WILLIAMS, P. The design and performance characteristics of a multileaf collimator. **Phys Med Biol**, v.39, p.231–251, 1994.

JULIAS, F.; ALENCAR, M.; OLIVEIRA, E. G. H.; NONATO, F.; COSTA, A. Verificação de dose em radioterapia de câncer de cabeça e pescoço utilizando dosimetria termoluminescente. In: , 2006. **Proc. VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Radioterapia**; resumos. , 2006.

KARMARKAR, N. A new polynomial time algorithm for linear programming. **Combinatorica**, v.4, p.376–395, 1984.

KOJIMA, M.; MIZUNO, S.; YOSHISE, A. A primal-dual interior point method for linear programming. In: MEGIDDO, N. (Ed.). **Progress in Mathematical Programming: Interior-Point and Related Methods**. New York: Springer-Verlag, 1989. p.

KONDRATJEVA, A.; KOLCHUZHKIN, A.; LISIN, A.; TROPIN, I. Properties of absorbed dose distribution in heterogeneous media. **J Phys Conf Ser**, v.41, p.527–530, 2006.

KUTCHER, G.; BURMAN, C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.16, p.1623–1630, 1989.

LEE, E.; FOX, T.; CROCKER, I. Simultaneous beam geometry and intensity map optimization in intensity-modulated radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.64, p.301–320, 2006.

LEE, E.; FOX, T.; CROCKER, I.; BURJONY, M. Integer programming applied to intensity-modulated radiation therapy treatment planning. **Ann Oper Res**, v.119, p.165–181, 2003.

LEE, E.; GALLAGHER, R.; SILVERN, D.; WUU, C.; ZAIDER, M. Treatment planning for brachytherapy: an integer programming model, two computational approaches and experiments with permanent prostate implant planning. **Phys Med Biol**, v.44, p.145–165, 1999.

LING, C.; BURMAN, C.; CHUI, C. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.35, p.721–730, 1996.

LLACER, J.; DEASY, J.; PORTFELD, T.; SOLBERG, T.; PROMBERGER, C. Absence of multiple local minima effects in intensity modulated optimization with dose-volume constraints. **Phys Med Biol**, v.48, p.183–210, 2003.

LUENBERGER, D.; YE, Y. **Linear and Nonlinear Programming**. New York: Springer, 2008.

LYMAN, J. Complication probabilities as assessed from dose-volume histograms. **Radiat Res**, v.104, p.S13–S19, 1985.

MACKIE, T.; BALOG, J.; RUCHALA, K. Tomotherapy. **Sem Radiat Oncol**, v.9, p.108–117, 1999.

MEGIDDO, N.; SHUB, M. Boundary behavior of interior point algorithms in linear programming. **Math Oper Res**, v.14, p.97–146, 1989.

MEN, C.; ROMEIJN, E.; TASKIN, C.; DEMPSEY, F. An exact approach to direct aperture optimization in IMRT treatment planning. **Phys Med Biol**, v.52, p.7333–7352, 2007.

MEYER, P. **Probabilidade: aplicações à estatística**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1983.

MEYER, R.; D'SOUZA, W.; FERRIS, M.; THOMADSEN, B. MIP models and BB strategies in brachytherapy treatment optimization. **J. of Global Optimization**, v.25, p.23–42, 2003.

MONTEIRO, R.; ADLER, I.; RESENDE, M. A polynomial-time primal-dual affine scaling algorithm for linear and convex quadratic programming and its power series extension. **Math Oper Res**, v.15, p.191–214, 1990.

PAWITAN, Y. **In All Likelihood**. Oxford: Clarendon Press, 2001.

PURDY, J. 3D treatment planning and intensity-modulated radiation therapy. **Oncology**, v.13, p.155–168, 1999.

PURDY, J.; EMAMI, B. **3D Radiation Treatments Planning and Conformal Therapy**. St. Louis: Medical Physics Publishing, 1993.

ROCHA, R. Situação do câncer no Brasil - Uma doença que a globalização expandiu. **RADIS - Comunicação em Saúde**, v.52, p.8–14, 2006.

ROMEIJN, H.; DEMPSEY, J.; LI, J. A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models. **Phys Med Biol**, v.49, p.1991–2013, 2004.

SALVAJOLI, J.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. **Radioterapia em Oncologia**. São Paulo: Medsi, 1999.

SAUER, O.; SHEPARD, D.; MACKIE, R. Application of constrained optimization to radiotherapy planning. **Med Phys**, v.26, p.2359–2366, 1999.

SCHLAEFER, A.; SCHWEIKARD, A. Convex reformulation of biologically-based multi-criteria intensity-modulated radiation therapy optimization including fractionation effects. **Phys Med Biol**, v.53, p.6345–6362, 2008.

SHEPARD, D.; FERRIS, M.; OLIVERA, G.; MACKIE, R. Optimization the delivery of radiation therapy to cancer patients. **SIAM Rev**, v.41, p.721–744, 1999.

SHEPARD, D.; OLIVERA, G.; RECKWERDT, P.; MACKIE, R. Iterative approaches to dose optimization in tomotherapy. **Phys Med Biol**, v.45, p.69–90, 2000.

SHIMIZU, S.; SHIRATO, H.; KITAMURA, K. Three-dimensional (3D) localization and verification of pelvic tumors using internal markers and a double-axial x-ray television system. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.45, p.1187–1195, 1999.

SONDERMAN, D.; ABRAHAMSON, G. Radiotherapy treatment design using mathematical programming models. **Oper Res**, v.33, p.705–725, 1985.

SOUZA, M.; BALBO, A. Aplicação de um método primal-dual de pontos interiores em um problema com variáveis canalizadas. Impresso, Faculdade de Ciências - Departamento de Matemática, Bauru - SP, 2003. Curso de especialização em matemática com ênfase à aplicação de recursos computacionais.

SPIROU, S.; CHUI, C. A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. **Med Phys**, v.25, p.321–333, 1998.

TEH, B.; WOO, S.; BUTLER, E. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. **The Oncologist**, v.4, p.433–442, 1999.

TYAGI, N.; CURRAN, B.; ROBERSON, P.; MORAN, J.; ACOSTA, E.; FRAASS, A. Experimental verification of a Monte Carlo-based MLC simulation model for IMRT dose calculations in heterogeneous media. **J Phys Conf Ser**, v.41, p.1–8, 2008.

VANDERBEI, R.; MEKETON, M.; FREEDMAN, B. A modification of Karmarkar's linear programming algorithm. **Algorithmica**, v.1, p.395–407, 1986.

VARIAN. Varian Medical Systems, 2009. URL: http://www.varian.com; [Online, acessado em 20 de Maio de 2009].

VIANA, R.; FLORENTINO, H. Planejamento Ótimo de Tratamento de Câncer por Radioterapia. In: , 2006a. **Proc. XXIX Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**; resumos. , 2006a.

VIANA, R.; FLORENTINO, H. Programação Linear no Planejamento do tratamento de câncer por radioterapia. In: , 2006b. **Proc. II Congresso Acadêmico de Física Médica**; resumos. , 2006b.

VIANA, R.; FLORENTINO, H. A importância da programação linear na criação de planos ótimos de tratamento de câncer por radioterapia. In: , 2007a. **Proc. XXX Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**; resumos. , 2007a.

VIANA, R.; FLORENTINO, H. Planejamento de tratamento de câncer por radioterapia: teoria de otimização x softwares convencionais. In: , 2007b. **Proc. III Congresso Acadêmico de Física Médica**; resumos. , 2007b.

VIANA, R.; FLORENTINO, H.; FONSECA, P. Manipulação de Imagens na otimização de planejamentos em radioterapia. In: , 2008a. **Proc. I Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional - ERMAC**; resumos. , 2008a.

VIANA, R.; FLORENTINO, H.; FONSECA, P.; LIMA, E. Uma abordagem tridimensional na otimização do tratamento de câncer por radioterapia. In: , 2008b. **Proc. XL Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional**; resumos. , 2008b.

VIANA, R.; FLORENTINO, H.; FONSECA, P.; LIMA, E. Avaliação da versatilidade de planejamentos otimizados por programação linear em radioterapia. In: , 2009a. **Proc. VIII Workshop da Pós-gradução**; resumos. , 2009a.

VIANA, R.; FLORENTINO, H.; FONSECA, P.; LIMA, E.; HOMEM, T. Correção de heterogeneidades na composição tecidual para a construção de planejamentos otimizados em radioterapia utilizando programação linear. In: , 2009b. **Proc. XIV Congresso Brasileiro de Física Médica**; resumos. , 2009b.

VIANA, R.; FLORENTINO, H.; FONSECA, P.; LIMA, E.; HOMEM, T. Otimização de Planos para Radioterapia Conformacional via Programação Linear. In: , 2009c. **Proc. 8th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Aplications**; resumos. , 2009c.

VIANA, R.; FLORENTINO, H.; FONSECA, P.; LIMA, E.; HOMEM, T. Heterogeneity correction in the construction of optimized planning in radiotherapy using linear programming. **An Acad Bras Ciênc**, 2010, artigo submetido em 10/02/2010.

WEBB, S. The physical basis of IMRT and inverse planning. **Brit J Radiol**, v.76, p.678–689, 2003.

WEEB, S. **The Physics of Medical Imaging**. London: Institute of Physics Publishing, 2000.

WOO, S.; GRANT, W.; BELEZZA, D. A comparison of intensity modulated conformal therapy with a conventional external beam stereotactic radiosurgery system for the treatment of single and multiple intracranial lesions. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.35, p.593–597, 1996.

WU, Q.; MOHAN, R. Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system. **Med Phys**, v.27, p.701–711, 2000.

XING, L.; HAMILTON, R.; SPELBRING, D.; PELIZZARI, C.; CHEN, G.; BOYER, A. Fast iterative algorithms for three-dimensional inverse treatment planning. **Med Phys**, v.25, p.1845–1849, 1998.

YAMAZAKI, T.; YAMAZAKI, T. Introduction of EM Algorithm into Color Image Segmentation. In: , 1998. **Proc. ICIPS**; resumos. , 1998. 368–371.

YANG, R.; DAI, J.; YANG, Y.; HU, Y. Beam orientation optimization for intensity-modulated radiation therapy using mixed integer programming. **Phys Med Biol**, v.51, p.3653–3666, 2006.

YU, C. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. **Phys Med Biol**, v.40, p.1435–1449, 1995.

ZELEFSKY, M.; LEIBEL, S.; GAUDIN, P. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol**, v.41, p.491–500, 1998a.

ZELEFSKY, M.; LEIBEL, S.; KUTCHER, G.; FUKS, Z. Three-dimensional conformal radiotherapy and dose escalation: where do we stand? **Semin Radiat Oncol**, v.8, p.107–114, 1998b.

Anexos

Anexo A

Atenuação Exponencial

Considere um feixe paralelo monoenergético consistido de um grande número N_0 de partículas não carregadas (i.e., fótons e nêutrons) incidindo perpendicularmente em uma placa de superfície plana de espessura L, como mostrado na Figura 22. Para este caso ideal, é admitido que as partículas são completamente absorvidas pelo material que compõe o meio irradiado ou atravessam a placa sem alteração em sua energia ou direção.

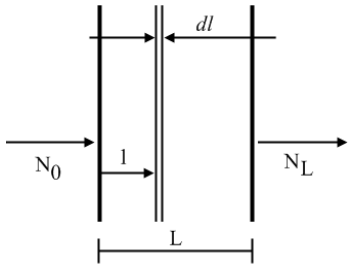

Figura 22: Atenuação exponencial simples.

Seja μ a probabilidade de interação de uma partícula individual em uma espessura unitária do meio irradiado. A probabilidade de interação em uma espessura infinitesimal dl é μdl. Se N partículas estão incidindo em dl, a variação dN do número inicial de partículas incidentes devido à absorção pelo meio é dada por:

$$\frac{dN}{N} = -\mu dl \tag{111}$$

em que μ é tipicamente expresso em unidades de cm^{-1} ou m^{-1}.

Integrando a expressão (111) sob a espessura l de 0 a L e considerando variação das populações das partículas de N_0 até N_L, temos que:

$$\int_{N=N_0}^{N_L} \frac{dN}{N} = -\int_{l=0}^{L} \mu dl \tag{112}$$

$$\ln N \Big|_{N_0}^{N_L} = -\mu l \Big|_0^L \tag{113}$$

$$\ln N_L - \ln N_0 = \ln \frac{N_L}{N_0} = -\mu L \tag{114}$$

$$\frac{N_L}{N_0} = e^{-\mu L} \tag{115}$$

Esta é a lei da atenuação exponencial, podendo ser aplicada tanto para casos ideais (apenas absorção) quanto para casos onde há a presença de radiação espalhada ou secundária em N_L. A quantidade μ é chamada de *coeficiente de atenuação linear* (Attix, 2004).

Dentre várias aplicações importantes, o coeficiente de atenuação linear é o responsável direto pela formação de contraste em imagens radiológicas além de ser utilizado por algoritmos de reconstrução tomográfica na formação das imagens planares e da própria reconstrução volumétrica do tecidos irradiados (Weeb, 2000).

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo