

Investigação de Um Modelo de Programação por Metas para Planejamento Radioterapêutico

Richard Castro Júnior¹, Daniela Renata Cantane²

Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu-SP

Resumo. O principal desafio da radioterapia é garantir uma distribuição de dose eficaz para eliminar células cancerosas, preservando os tecidos saudáveis. O planejamento é essencial para calcular com precisão a dose a ser administrada e os modelos de otimização são ferramentas matemáticas importantes para aprimorar essa etapa do tratamento. Esses modelos mapeiam os tecidos tumorais e saudáveis utilizando imagens tomográficas, o que permite simular a distribuição da dose no corpo do paciente. Neste estudo, foi aplicado um modelo matemático de programação por metas estendido, que combina a programação por metas por pesos e de Chebyshev, ao planejamento de radioterapia em um caso real de paciente com câncer de próstata. Os resultados para desvios com pesos iguais indicaram a necessidade de aprimorar as estratégias de dosagem. Foram adotadas duas estratégias: usar valores de α próximos de zero e selecionar pesos que priorizaram o desvio da dose prescrita para tecidos tumorais. A abordagem que prioriza desvios mostrou-se mais eficaz.

Palavras-chave. Modelagem Matemática, Pesquisa Operacional, Radioterapia

1 Introdução

Os dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) mostram que o câncer é um desafio na saúde pública do século XXI. Em 2020, houve cerca de 19,3 milhões de casos em todo o mundo. O Brasil representou aproximadamente 3% desses casos, sendo o câncer de próstata um dos mais predominantes. As projeções apontam para um aumento global no número de casos de câncer em 2040, chegando a 29,3 milhões, com 16,2 milhões de mortes. No Brasil, é esperado que as incidências de câncer aumentem quase 1,7 vezes, e o número de mortes quase dobre [5].

A próstata é uma glândula exclusiva dos homens, situada abaixo da bexiga e à frente do reto, envolvendo a uretra. O câncer de próstata é mais comum em idosos, representando 75% dos casos em todo o mundo. No Brasil, é o segundo câncer mais frequente em homens e, em termos absolutos, é o segundo mais comum considerando ambos os sexos. O tratamento varia de acordo com o estágio da doença, idade e saúde geral do paciente, podendo incluir cirurgia, radioterapia, terapia hormonal e quimioterapia [6].

A radioterapia é um tratamento que utiliza radiação ionizante para destruir ou impedir a multiplicação das células tumorais. Este tratamento é reconhecido por sua eficácia e é adaptada conforme o tipo e a localização do tumor, os resultados dos exames e a saúde do paciente. Durante o tratamento, é essencial entregar altas doses de radiação ao tecido tumoral, mas minimizar a exposição dos tecidos saudáveis para evitar danos. Por isso, o planejamento é fundamental, envolvendo o cálculo preciso da dose para cada feixe de radiação e a seleção estratégica dos feixes a serem utilizados. Para automatizar esse processo e evitar abordagens de tentativa e erro, têm sido desenvolvidos e investigados modelos de otimização [3, 4].

¹richard.castro@unesp.br

²daniela.cantane@unesp.br

Neste trabalho, foi investigado e analisado um modelo de programação por metas estendido para o planejamento de radioterapia considerando um caso real de paciente com câncer de próstata. Esta modelagem considera a programação por metas por peso e de Chebyshev, com estratégias específicas para o alcance das metas e atribuir pesos que priorizam o desvio indesejado da dose prescrita para o tumor para encontrar o planejamento mais eficaz para o tratamento do paciente e melhoria em relação aos resultados obtidos para uma distribuição uniforme de dose.

2 Modelagem Matemática

Um modelo de programação por metas estendido, baseado no trabalho de Freitas *et al.* [3], foi investigado para o planejamento de radioterapia, que utiliza a técnica de programação por metas por pesos e de Chebyshev. O modelo tem como objetivo minimizar a soma dos desvios indesejados de dose nos tecidos tumorais e dos órgãos de risco (OAR), incorporando um parâmetro α que varia de 0 a 1, indicando a predominância do método por pesos ($\alpha = 0$) ou de Chebyshev ($\alpha = 1$), com valores intermediários representando um balanço entre as modelagens. O modelo investigado é dado por:

$$\text{minimizar } (1 - \alpha) (u_1^t n_1 + v_2^t p_2 + v_3^t p_3 + v_4^t p_4 + v_5^t p_5) + \alpha \lambda \quad (2.1)$$

$$\text{sujeito a } A_T x + n_1 - p_1 = TLB \quad (2.2)$$

$$A_T x + n_2 - p_2 = TUB \quad (2.3)$$

$$A_{C_b} x + n_3 - p_3 = CUB_{C_b} \quad (2.4)$$

$$A_{C_{fd}} x + n_4 - p_4 = CUB_{C_{fd}} \quad (2.5)$$

$$A_{C_{fe}} x + n_5 - p_5 = CUB_{C_{fe}} \quad (2.6)$$

$$A_{C_r} x + n_6 - p_6 = CUB_{C_r} \quad (2.7)$$

$$u_1^t n_1 \leq \lambda \quad (2.8)$$

$$v_2^t p_2 \leq \lambda \quad (2.9)$$

$$v_3^t p_3 \leq \lambda \quad (2.10)$$

$$v_4^t p_4 \leq \lambda \quad (2.11)$$

$$v_5^t p_5 \leq \lambda \quad (2.12)$$

$$v_6^t p_6 \leq \lambda \quad (2.13)$$

$$(x, \lambda, n_q, p_q) \geq 0, q = 1, \dots, 6. \quad (2.14)$$

As variáveis e parâmetros presentes no modelo são: x , vetor de variável que modula a intensidade um dos k feixes; A , matriz de deposição de dose, que é composta de matrizes A_T , relacionada aos tecidos tumoral, e A_{C_b} , $A_{C_{fd}}$, $A_{C_{fe}}$ e A_{C_r} relacionadas aos tecidos críticos da bexiga, cabeça femural direita, cabeça femural esquerda e reto, respectivamente; n_q e p_q , para $q = 1, 2, \dots, 6$, variáveis de desvios negativos e positivos (ou seja, faltantes e em excesso) de dose prescrita em cada tecido; u_q e v_q , para $q = 1, 2, \dots, 6$, pesos que representam a importância de cada objetivo ser alcançado dados aos respectivos desvios n_q e p_q , para $q = 1, 2, \dots, 6$; TG , dose prescrita no tumor; tol , porcentagem tolerada de dose - de 2% a 15% (Holder, 2003); $TUB = (1 + tol)TG$ e $TLB = (1 - tol)TG$, limitantes de dose superior e inferior do tecido tumoral, respectivamente; CUB e $SUB = (1 + 0, 1)TG$, limitantes superior de dose para OAR e tecidos saudáveis; λ , variável de desvio normalizado relacionado ao modelo de Chebyshev.

Os desvios negativos e positivos n_1 , p_2 , p_3 , p_4 , p_5 e p_6 representam desvios indesejados a serem minimizados, na equação (2.1). As equações (2.2)-(2.7) estabelecem os limites para a dose mínima e máxima prescrita no tumor, à dose máxima em órgãos em risco e à dose máxima em

tecido saudável, respectivamente. Já as equações (2.6)-(2.13) delineiam as restrições associadas ao modelo de Chebyshev, onde as variáveis n_q e p_q representam os desvios indesejados a serem minimizados. A equação (2.14) assegura que as variáveis do modelo sejam não negativas.

3 Resultados e Discussões

O modelo (2.1)-(2.14) foi testado com uma combinação de pesos e valores de α utilizando o software *MATLAB*[®]. Os testes foram conduzidos em um computador *intel i5* de 3,0 GHz com 8,00 GB de RAM no Laboratório de Informática do Departamento de Biodiversidade e Bioestatística da UNESP de Botucatu. A *toolbox* de otimização da *MathWorks* foi utilizada, empregando a função *optimproblem* para definir variáveis de decisão, funções objetivo e restrições. A resolução do problema do modelo (2.1)-(2.14) foi realizada utilizando a função *linprog*, com o método de pontos interiores primal-dual.

3.1 Banco de Dados Utilizado

Foi escolhido um conjunto de problemas do planejamento de tratamentos de radioterapia, envolvendo imagens de tomografia computadorizada (TC) de diferentes casos de tumor de próstata do *Radiotherapy Optimisation Test Set* (TROTS) [1], que oferece uma variedade de cenários representando pacientes em tratamento diversos, permitindo testar algoritmos numéricos, explorar a otimização multicritério e processos de tomada de decisão. O conjunto com casos de câncer de próstata contém 30 pacientes, usando uma configuração fixa de 25 feixes [2].

A Tabela 1 exhibe os limites de dose para diferentes tecidos. A dose prescrita para o tumor é 59 Gy e, para os outros tecidos (bexiga, cabeça do fêmur direito, cabeça do fêmur esquerdo e reto), os limites de dose estão descrito conforme a Tabela 1 [8]:

Tabela 1: Limites de dose de cada tecido no tratamento de câncer de próstata.

| Tecido | Dose (Gy) |
|--------------------------|-----------|
| PTV | 69,0000 |
| Bexiga | 41,8000 |
| Cabeça do fêmur direito | 24,0000 |
| Cabeça do fêmur esquerdo | 24,0000 |
| Reto | 30,0000 |

Foram analisados seis desvios indesejados, n_1, n_2, n_3, n_4, n_5 e n_6 , considerando os respectivos pesos u_1, v_2, v_3, v_4, v_5 e v_6 , de, aproximadamente, 0,1667 cada um, cuja soma é igual a 1.

3.2 Resultados para Câncer de Próstata

Os primeiros testes contemplam somente os métodos puros de Chebyshev ($\alpha = 1,00$) e de metas ponderadas ($\alpha = 0,00$). Em seguida, consideramos a estratégia de utilizar $\alpha = 0,01$ para que ambas as técnicas de modelagem sejam consideradas.

Quando $\alpha = 0,00$, o modelo que utiliza a programação por metas por peso, em que são minimizados apenas os desvios ponderados. Os resultados da Tabela 2 mostram que nenhum dos valores máximos para quaisquer tecidos, sejam tumorais ou dos OAR respeitou as doses limitantes da Tabela 1. Isto é evidenciado também pelos valores máximos e médias dos desvios p_i , para $i = 2, \dots, 6$, que são maiores que zero. Não obstante, todos os valores médios e mínimos das doses equivalentes não ultrapassaram os limites estabelecidos.

Os resultados para a dose prescrita para o tumor mostram que a média do desvio n_1 corresponde a 44% da dose necessária. Além da indicação de falta de dose em alguns pontos específicos, outros tecidos tumorais receberam doses excessivas, evidenciado pelos valores máximos dos desvios p_2 , representando de 4% da dose limitante para o tumor. Vê-se também que os valores dos desvios p_3, p_4, p_5 e p_6 apontam para um tratamento em que alguns tecidos OAR recebem doses acima dos limites determinados na prescrição, mas, na média, não são valores de dose consideráveis. Embora os valores máximos e médias de dose para as cabeças femorais não sejam altos, nota-se alguns picos de dose para os tecidos da bexiga e do reto.

Pela Figura 1, observa-se as imagens tomográficas que delimitam as estruturas anatômicas do tratamento de cancer de próstata e a a dosagem obtida para este paciente.

Tabela 2: Resultados para $\alpha = 0,00$, com $\lambda = 7,3801$, valor da função objetivo igual a 0,0032 e tempo computacional igual a 43,5357 minutos.

| Desvio | Valor Máximo (Gy) | Valor Mínimo (Gy) | Média (Gy) | Desvio Padrão | Variância |
|--------|-------------------|-------------------|------------|---------------|-----------|
| n_1 | 25,8625 | 0,0000 | 0,6128 | 2,4884 | 6,1923 |
| n_2 | 35,8625 | 0,0000 | 6,1059 | 4,5255 | 18,9304 |
| n_3 | 41,6981 | 0,0000 | 32,3976 | 10,7122 | 114,7512 |
| n_4 | 23,2364 | 0,0000 | 17,1155 | 4,8313 | 34,4759 |
| n_5 | 23,8421 | 0,0000 | 17,4282 | 5,2840 | 38,4345 |
| n_6 | 24,0000 | 0,0000 | 18,4049 | 6,4731 | 41,3396 |
| p_1 | 13,0657 | 0,0000 | 4,5212 | 2,9904 | 8,9424 |
| p_2 | 3,0657 | 0,0000 | 0,4775 | 1,6583 | 2,7499 |
| p_3 | 18,8236 | 0,0000 | 0,2891 | 1,8854 | 3,5548 |
| p_4 | 0,2616 | 0,0000 | 0,1662 | 1,0759 | 1,1575 |
| p_5 | 1,2663 | 0,0000 | 0,1669 | 1,8830 | 3,5456 |
| p_6 | 22,7919 | 0,0000 | 0,2625 | 1,6031 | 2,5698 |

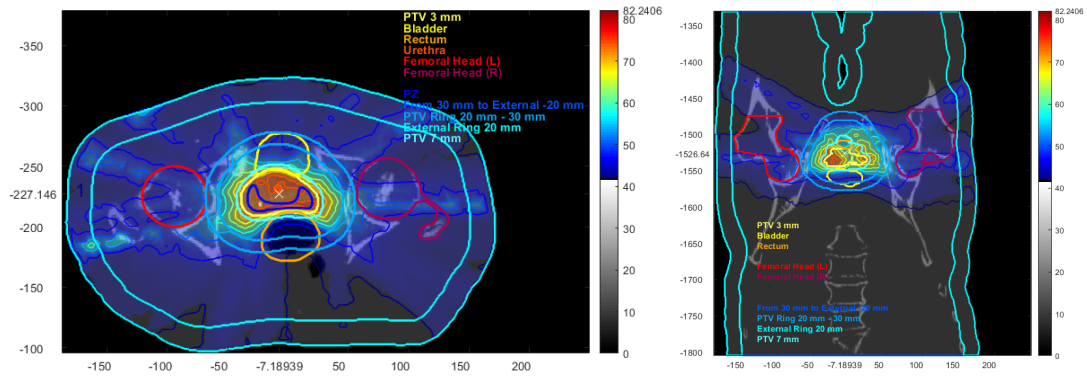


Figura 1: Visualização da deposição de dose no Paciente 1 por meio de TC em modo coronal e sagital com destaque para estruturas anatômicas e lavagem de dose, para $\alpha = 0,00$.

Ao comparar os resultados para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 1,00$ (Tabela 3), observa-se que, para os tecidos tumorais, não há uma diferença significativa nas doses máximas e médias. Tanto com $\alpha = 0,00$ quanto com $\alpha = 1,00$, os valores máximos e médios do desvio n_1 permanecem semelhantes, indicando que a mudança no parâmetro α não afeta drasticamente a dose nos tecidos tumorais. Nota-se que, para a programação por metas de Chebyshev, o desvio n_1 é equivalente a, aproximadamente, 39% da dose prescrita, o que indica que a dose necessária para combater o tumor não foi aplicada a alguns tecidos tumorais. Outros tecidos tumorais estão sendo expostos a doses excessivas, como evidenciado pelos valores máximos dos desvios p_2 nessas configurações avaliadas. Além disso, para

os tecidos dos OAR, há um aumento expressivo das doses máximas em comparação à programação por metas por pesos.

Estes resultados indicam que, provavelmente, as áreas que recebem dose em excesso e os tecidos tumorais que não alcançam dose prescrita estão nas regiões mais próximas e mais distantes da incidência de radiação, respectivamente, devido à diminuição do número de fótons por unidade de área em relação à distância da fonte.

Tabela 3: Resultados para $\alpha = 1,00$, com $\lambda = 4,9174$, valor da função objetivo igual a 4,9174 e tempo computacional igual a 34,6172 minutos.

| Desvio | Valor Máximo (Gy) | Valor Mínimo (Gy) | Média (Gy) | Desvio Padrão | Variância |
|--------|-------------------|-------------------|------------|---------------|-----------|
| n_1 | 23,0376 | 0,0000 | 0,4083 | 1,9638 | 3,8565 |
| n_2 | 33,0376 | 0,0000 | 5,1660 | 4,3509 | 18,9304 |
| n_3 | 41,7029 | 0,0000 | 32,5196 | 10,7122 | 114,7512 |
| n_4 | 23,1166 | 0,0000 | 15,6915 | 5,8716 | 34,4759 |
| n_5 | 23,8447 | 0,0000 | 16,4479 | 6,1996 | 38,4345 |
| n_6 | 24,0000 | 0,0000 | 18,6279 | 6,4296 | 41,3396 |
| p_1 | 27,4411 | 0,0000 | 5,7198 | 4,2529 | 18,0868 |
| p_2 | 17,4411 | 0,0000 | 0,4775 | 1,6583 | 2,7499 |
| p_3 | 21,9508 | 0,0000 | 0,2891 | 1,8854 | 3,5548 |
| p_4 | 18,3941 | 0,0000 | 0,1662 | 1,0759 | 1,1575 |
| p_5 | 40,3257 | 0,0000 | 0,1669 | 1,8830 | 3,5456 |
| p_6 | 22,3002 | 0,0000 | 0,2625 | 1,6031 | 2,5698 |

Para refinar os resultados do Paciente 1, seguimos a estratégia de Jones *et al.* [7] para evitar ineficiências de Pareto no nível meta-objetivo. As variáveis de decisão foram calculadas para $\alpha = 0,01$, em vez de $\alpha = 0,00$ (programação por metas por peso).

Para $\alpha = 0,01$, os tecidos tumorais recebem doses de forma mais eficiente em comparação com $\alpha = 0,00$, como mostrado na Tabela 4. O desvio negativo máximo n_1 reduziu aproximadamente 7,2%, com uma diminuição média de cerca de 32%, indicando maior conformidade com a dose alvo. A dispersão dos desvios diminuiu em torno de 20% para o desvio padrão e 36% para a variância. Contudo, para os tecidos da bexiga e do reto, não houve mudanças significativas na conformidade com os limites de dose nem na dispersão das doses entre eles. As médias de dose para os tecidos das cabeças femurais aumentaram, com um aumento superior a 32% nos desvios.

Tabela 4: Resultados para $\alpha = 0,01$, com $\lambda = 5,8077$, valor da função objetivo igual a 0,0629 e tempo computacional igual a 57,8297 minutos.

| Desvio | Valor Máximo (Gy) | Valor Mínimo (Gy) | Média (Gy) | Desvio Padrão | Variância |
|--------|-------------------|-------------------|------------|---------------|-----------|
| n_1 | 23,9967 | 0,0000 | 0,4133 | 1,9933 | 3,9733 |
| n_2 | 33,9967 | 0,0000 | 5,2915 | 4,3667 | 19,0677 |
| n_3 | 41,7014 | 0,0000 | 32,3912 | 10,7537 | 115,6426 |
| n_4 | 23,0810 | 0,0000 | 16,6149 | 5,1993 | 27,0328 |
| n_5 | 23,7823 | 0,0000 | 17,3221 | 5,5521 | 30,8253 |
| n_6 | 24,0000 | 0,0000 | 18,5969 | 6,4543 | 41,6577 |
| p_1 | 26,6872 | 0,0000 | 5,6053 | 4,2963 | 18,4578 |
| p_2 | 16,6872 | 0,0000 | 0,4834 | 1,6974 | 2,8813 |
| p_3 | 21,2862 | 0,0000 | 0,2927 | 1,8973 | 3,5999 |
| p_4 | 7,0263 | 0,0000 | 0,0128 | 0,2130 | 0,0454 |
| p_5 | 10,2316 | 0,0000 | 0,0180 | 0,3050 | 0,0930 |
| p_6 | 22,8401 | 0,0000 | 0,2658 | 1,6104 | 2,5935 |

Na Figura 2, evidencia-se que a dose máxima para o tumor aumentou consideravelmente. Embora haja uma distribuição de dose melhorada, o risco de lesão para o tumor e os órgãos em risco

considerados anteriormente aumentou. Comparando o desvio p_2 das Tabelas 2 e 4, a média não tem mudanças significativas, mas a diferença nos valores máximos é aproximadamente 81,63%.

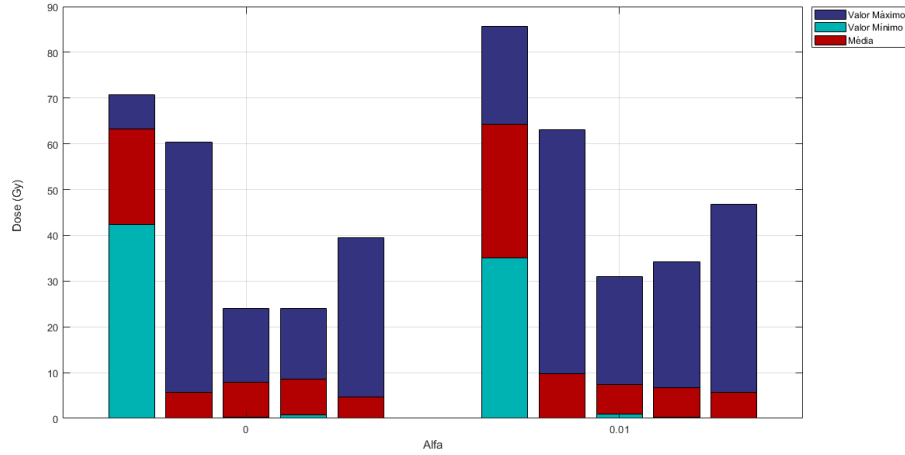


Figura 2: Doses máximas, doses mínimas e doses médias aplicadas no tumor, na bexiga, nas cabeças do fêmur direito e do fêmur esquerdo, e no reto, respectivamente, do Paciente 1 para $\alpha = 0,00$ e $\alpha = 0,01$.

Outra estratégia adotada para aprimorar os resultados do planejamento consistiu em empregar pesos variados para dar prioridade ao n_1 , destacando a dose prescrita para o tumor, visando um tratamento mais preciso e seguro para o paciente. A análise comparativa das Tabelas 2 e 5 revelou reduções significativas nos valores máximos e médios dos desvios de dose prescrita para o tumor, especialmente para n_1 , com uma redução de aproximadamente 65% no valor máximo e 88% na média. A média p_2 também diminuiu em cerca de 91%. Isto indica melhor à proteção dos tecidos da região tumoral, ao mesmo tempo que está sendo feito de modo mais eficaz a entrega da dose necessária aos tecidos tumorais, tendo maior chance de erradicar as células cancerígenas e um tratamento mais eficiente para o paciente.

Tabela 5: Resultados para $\alpha = 0,0$, com prioridade do desvios n_1 , $\lambda = 9,4963$, valor da função objetivo igual a $3,6938 \times 10^{-3}$ e tempo computacional igual a 42,2647 minutos.

| Desvio | Valor Máximo (Gy) | Valor Mínimo (Gy) | Média (Gy) | Desvio Padrão | Variância |
|--------|-------------------|-------------------|------------|---------------|-----------|
| n_1 | 9,0889 | 0,0000 | 0,0713 | 0,5746 | 0,3302 |
| n_2 | 19,0889 | 0,0000 | 5,2317 | 3,0291 | 9,1756 |
| n_3 | 41,6438 | 0,0000 | 31,1711 | 11,4611 | 131,3571 |
| n_4 | 22,8347 | 0,0000 | 15,3692 | 5,1945 | 26,9829 |
| n_5 | 23,3758 | 0,0000 | 16,5263 | 5,0156 | 25,1562 |
| n_6 | 24,0000 | 0,0000 | 17,7455 | 7,1524 | 51,1564 |
| p_1 | 14,6350 | 0,0000 | 4,8844 | 2,9528 | 8,7190 |
| p_2 | 4,6350 | 0,0000 | 0,0447 | 0,3203 | 0,1026 |
| p_3 | 23,5051 | 0,0000 | 0,4660 | 2,5431 | 6,4672 |
| p_4 | 2,2079 | 0,0000 | 0,0007 | 0,0367 | 0,0013 |
| p_5 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| p_6 | 30,7343 | 0,0000 | 0,7245 | 3,3299 | 11,0879 |

O desvio p_5 evidenciou precisão na entrega de dose equivalente para a cabeça do fêmur esquerdo, enquanto a conformidade na cabeça do fêmur direito foi quase precisa, apesar do aumento do valor máximo. Em relação a outros órgãos em risco, os desvios p_3 e p_6 apresentaram aumentos

significativos nos valores máximos e médios, indicando um potencial risco de lesões nos tecidos da bexiga e do fêmur e menores chances de reparo aos danos causados pela radiação.

4 Considerações Finais

Este estudo investigou e analisou um modelo matemático de programação por metas estendido foi utilizado e analisado no planejamento radioterapêutico de um caso de câncer de próstata. Embora soluções ótimas tenham sido identificadas, os valores máximos de dose para tecidos tumorais e órgãos em risco excederam os limites estabelecidos, indicando áreas com doses inadequadas e excessivas. Duas estratégias foram propostas para melhorar o planejamento: ajustar o parâmetro de $\alpha = 0,00$ para $\alpha = 0,01$ e priorizar o desvio relacionado à dose prescrita para o tumor. Os resultados revelaram mudanças significativas nas soluções ótimas devido a essas alterações, em especial para a priorização do desvio n_1 , que resultou em melhorias na entrega da dose necessária aos tecidos tumorais, com uma proteção mais eficiente desta região. Por isso, o uso de pesos, priorizando tecidos específicos, pode contribuir com os objetivos do tratamento, porém ressalta-se a necessidade de pesquisas contínuas para aprimorar as técnicas de planejamento, destacando a importância de uma abordagem cuidadosa para tratamentos mais precisos e seguros.

Agradecimentos

Agradecemos ao Programa de Pós-graduação em Biometria, à CAPES (o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001), à CNPq (Processo nº 405716/2021-4 - Universal CNPq) e à FAPESP (Processo nº 2021/14373-0).

Referências

- [1] S. Breedveld. **TROTS: The Radiotherapy Optimisation Test Set**. Online. Acessado em 05/10/2023, URL: <https://sebastiaanbreedveld.nl/trots/>.
- [2] S. Breedveld e B. Heijmen. “Data for TROTS - The Radiotherapy Optimisation Test Set”. Em: **Data in Brief** 12 (2017), pp. 143–149.
- [3] J.C. Freitas et al. “Um Modelo de Programação por Metas Estendido para o Planejamento de Radioterapia”. Em: **Trends in Computational and Applied Mathematics** 20.2 (2019), pp. 277–294.
- [4] A. Holder. “Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods”. Em: **Health Care Management Science** 6.1 (2003), pp. 5–16.
- [5] IARC. **Cancer Topics**. Online. Acessado em 25/07/2023, URL: <https://www.iarc.who.int/cancer-topics/>.
- [6] INCA. **Câncer de Próstata**. Online. Acessado em 06/10/2023, URL: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>.
- [7] D. Jones et al. “An extended goal programming methodology for analysis of a network encompassing multiple objectives and stakeholders”. Em: **European Journal of Operational Research** 255.3 (2016), pp. 845–855.
- [8] L. Rossi et al. “On the beam direction search space in computerized non-coplanar beam angle optimization for IMRT—prostate SBRT”. Em: **Physics in Medicine & Biology** 57.17 (2012).