

SOBRE LA POSIBILIDAD DE USAR EL MÉTODO DE REGULARIZACIÓN DE TIKHONOV PARA RECONSTRUIR EL ESPECTRO DE ENERGÍA DE UN HAZ CLÍNICO DE ELECTRONES

ON THE POSSIBILITY OF USE THE TIKHONOV REGULARIZATION METHOD TO RECONSTRUCT THE ENERGY SPECTRUM OF A CLINICAL ELECTRON BEAM

Jorge H. Wilches¹, Danny G. Apaza², Alessandro M. Da
Costa^{2†}

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.

² Departamento de Física, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

En memoria de un ser humano excepcional y excelente orientador: Prof. Alessandro
Martins Da Costa.

(Recibido 10/2018. Aceptado 02/2019)

Resumen

En radioterapia, el espectro de energía de electrones es la característica más importante para modelar la fuente de radiación cuando el propósito es el cálculo exacto de la dosis. Usualmente, se exploran tres métodos para obtener el espectro: (i) simulación de la fuente vía Monte Carlo; (ii) medición directa vía un espectrómetro magnético y (iii) reconstrucción inversa. Entre ellos, este último es considerado como el más apropiado por su simplicidad, rapidez y eficacia, a pesar de no ser el más exacto. La reconstrucción inversa tiene por objeto extraer el espectro de energía a partir de la distribución de dosis en profundidad a través de la resolución de un problema mal definido, vía el método de regularización de Tikhonov. La idoneidad de la reconstrucción es evaluada usando el índice gamma. Los resultados muestran que la regularización de Tikhonov es

capaz de reconstruir el espectro de energía de un haz de electrones dentro del criterio clínico de aceptación del índice gamma en que más del 95 % de los puntos de las distancias entre las dos distribuciones de dosis están dentro de una precisión de 1 %/1 mm.

Palabras clave: Fotonos Contaminantes, Fredholm, Índice Gamma, PENELOPE.

Abstract

In radiotherapy, the electron energy spectrum is the most important characteristic for modelling the radiation source whose purpose is an accurate dose calculation. There are mainly three approaches to obtain the energy spectrum: (i) simulation of the source via Monte Carlo; (ii) direct measurement via a magnetic spectrometer and (iii) inverse reconstruction using an appropriate mathematical model. Among them, inverse reconstruction is considered the most appropriate for its simplicity, efficiency and speed despite not being the most accurate. Since inverse reconstruction is an ill-posed problem the Tikhonov regularization is used to overcome this problem and thereby obtain the spectrum. The reconstruction success is evaluated using the gamma index. Results show Tikhonov regularization is able of reconstructing the energy spectrum of a clinical electron beam within gamma index clinical acceptance criterion of $> 95\%$ within 1%/1 mm.

Keywords: Contamination Photons, Fredholm, Gamma Index, PENELOPE.

Introducción

El conocimiento del haz clínico de radiación es esencial en dosimetría [1], en la planificación del tratamiento [1, 2], en garantía de calidad, en el diseño de un acelerador lineal [3] y en simulaciones realistas del haz [4]. La planificación del tratamiento del cáncer puede ser elaborada correctamente solo si las características del haz son conocidas. La calidad del haz influye tanto en los efectos

físicos, químicos y radiobiológicos como en la respuesta de varios detectores [3].

Los haces clínicos de electrones están constituidos por una mezcla de electrones primarios, electrones secundarios y fotones contaminantes de frenado [5]. Las interacciones inelásticas de los electrones primarios del haz con las estructuras internas del cabezal del acelerador dan origen a fotones de frenado y electrones secundarios, mientras que interacciones elásticas producen dispersión angular de algunos de los electrones que impactan en la superficie del fantoma de agua [5–7].

El espectro de energía y la distribución angular de los electrones así como la dosis de los fotones contaminantes son las características más importantes de un haz clínico de electrones [1, 3, 8]. El componente más crítico para cualquier modelo de haz de electrones en radioterapia, cuyo propósito sea el cálculo de la dosis, es el espectro de energía [8], puesto que afecta significativamente el patrón de la distribución de dosis [9, 10].

Existen tres maneras para determinar el espectro de energía de un haz de electrones: I) Simulación del cabezal del acelerador por vía el método Monte Carlo. A pesar de ser un método exacto [11], no es comúnmente utilizado en la clínica dado que exige un conocimiento preciso de la geometría y de la composición de los componentes del cabezal del acelerador; un alto nivel de manejo de Monte Carlo y mucho tiempo para generar el espacio de fases [9]. II) La medición directa consiste en la determinación experimental del espectro a partir de aparatos como el espectrómetro magnético de electrones [4, 12]. Si bien es un abordaje exacto [13], tampoco suele usarse en la clínica [11] dada la complejidad del proceso de medición [9]. III) La reconstrucción inversa es un abordaje práctico, simple y confiable que deriva el espectro de energía a partir de distribuciones de dosis utilizando un apropiado modelo matemático [6, 14]. Su fundamento consiste en que mucha de la información sobre el espectro de energía se encuentra envuelta en la distribución de dosis [6]. Pese a no ser el estándar de oro, es considerado como un método más atractivo pues: a) no necesita

de un equipo suplementario (medición directa) o del conocimiento exacto de la geometría y composición de las estructuras del cabezal (simulación de la fuente); b) todos los equipos que miden distribución de dosis están disponibles en cualquier centro de radioterapia y c) es computacionalmente rápido [9].

La reconstrucción inversa requiere resolver limitaciones matemáticas y físicas para producir un resultado útil y confiable. Las limitaciones físicas se asocian a la determinación de los fotones contaminantes y la dispersión angular. Las limitaciones matemáticas se relacionan con el mal condicionamiento del modelo matemático [9].

En este trabajo se propone reconstruir inversamente el espectro de energía de un haz clínico de electrones usando un criterio estricto de aceptación del índice gamma [15]. Por tanto, será utilizado el método de regularización de Tikhonov a fin de superar el mal condicionamiento de la ecuación integral de Fredholm de primer tipo. Se hará uso del código PENELOPE 2008 [16] para simular las distribuciones de dosis monoenergéticas y aquellas de los espectros reconstruidos (distribuciones de dosis reconstruidas), suponiendo una incidencia divergente del haz de electrones sobre la superficie del fantoma.

Materiales y Métodos

La reconstrucción inversa del espectro de energía de electrones incidente en la superficie del fantoma de agua, $\Phi(E)$, se basa en la solución numérica de la ecuación integral de Fredholm de primer tipo,

$$D(z) = \int_{E_{\min}}^{E_{\max}} D(z, E)\Phi(E)dE \quad (1)$$

donde $D(z)$ es la distribución o porcentaje de dosis en profundidad (PDP) medida en el eje central y $D(z, E)$ es la matriz de distribuciones de dosis en profundidad del eje central para haces monoenergéticos de energía E variando entre la energía mínima E_{\min} y la energía máxima del haz E_{\max} .

Dado que todo haz clínico de electrones posee cierta cantidad de fotones de frenado, producidos antes y después de colisionar con la superficie del fantoma de agua, la Ec. 1 debe ser modificada, adicionando la dosis de los fotones de frenado modelada mediante la fórmula semiempírica de Brahme & Svensson [17],

$$D(z) = \underbrace{\int_{E_{\min}}^{E_{\max}} D(z, E)\Phi(E)dE}_{\text{Dosis de los Electrones}} + \underbrace{D_c(e^{-u_p z} - \nu e^{-u_e z})}_{\text{Dosis de los Fotones de Frenado}} \quad (2)$$

en que D_c es una constante de normalización, u_p es el coeficiente de atenuación de los fotones primarios y dispersados de alta energía, u_e es el coeficiente de atenuación de los electrones secundarios generados por los fotones primarios y de los fotones de baja energía y ν es una constante relacionada con la dosis superficial.

Discretizando la Ec. 2 en la profundidad de medición de la distribución de dosis, z , se tiene que,

$$D(z_j) \approx \sum_i D(z_j, E_i)\Phi(E_i)\Delta E_i + D_c(e^{-u_p z_j} - \nu e^{-u_e z_j}) \quad (3)$$

donde $i = [1, 2, \dots, n]$ es el i -ésimo haz monoenergético de energía E_i ; $j = [1, 2, \dots, m]$ es la j -ésima caja en que el vector profundidad es seccionada ubicada a la profundidad z_j y ΔE_i es el i -ésimo intervalo de energía entre dos haces monoenergéticos consecutivos E_i y E_{i+1} .

Así, la Ec. 3 puede ser reescrita como un sistema lineal de ecuaciones,

$$D(z) = K(z, E)\Phi(E) + D_f \quad (4)$$

donde $K = D(z, E)\Delta E$ es la matriz kernel y D_f es la dosis de los fotones de frenado. Dimensionalmente, $K \in \mathbb{R}^{m \times n}$, $D(z) \in \mathbb{R}^m$, $\Phi \in \mathbb{R}^n$ y $D_f \in \mathbb{R}^m$.

Como la ecuación integral de Fredholm de primer tipo, representada por la Ec. 1, es generalmente mal definida [6, 18], la Ec. 4 derivada de ella, también lo será. Usualmente, la Ec. 1 es mal definida por ser mal condicionada. El mal condicionamiento de un problema significa que su solución es extremadamente sensible a los errores

incluidos en los datos de entrada [19]. Por esta razón, los métodos algebraicos comunes no son capaces de resolver adecuadamente problemas mal definidos como los representados por la Ec. 1 [6].

Para corregir el mal condicionamiento de la Ec. 4, será aplicado el método de regularización de Phillips-Tikhonov [6, 20], más conocido como regularización de Tikhonov [21].

Este método de regularización tiene por objeto transformar la ecuación integral de primer tipo (mal definida) en la ecuación integral de segundo tipo, (bien definida) [20], pretendiendo amortiguar los errores contenidos en los datos de entrada [22] y así alcanzar una solución útil y estable.

Con esto, la regularización de Tikhonov, en vez de minimizar la norma euclidiana de la Ec. 3,

$$\min\{\|D - K\Phi - D_f\|_2^2\} \quad (5)$$

propone la minimización de la Ec. 6 adicionando una función de restricción, Ω , a la Ec. 5 tal que,

$$\begin{aligned} \min\{\|D^* - K\Phi\|_2^2 + \lambda^2 \|L(\Phi - \Phi_0)\|_2^2\} \\ \Omega = \lambda L(\Phi - \Phi_0) \end{aligned} \quad (6)$$

donde la dosis de los electrones es $D^* = D - D_f$. El parámetro de regularización, λ , permite un balance entre el tamaño de las dos normas euclidianas. La matriz de regularización, L , es una matriz de operadores derivada y Φ_0 es la tentativa inicial de solución del espectro. La matriz $L \in \mathbb{R}^{(n-d) \times n}$, donde $d \in \mathbb{N}$ es el orden del operador derivada. La función Ω amortigua las fluctuaciones en Φ debidas a los errores introducidos en K y D a través de una elección apropiada de λ y L [23].

La minimización de la Ec. 5 requiere del conocimiento previo de las variables involucradas, a fin de posibilitar el hallazgo de Φ . Para ello, se describirá la forma en que D , K , D_f , λ , L y Φ_0 son determinados.

La metodología de minimización es descrita como sigue:

- La distribución de dosis del eje central D se midió en un fantoma de agua para un haz de electrones de energía nominal de 6 MeV del acelerador linear Synergy-Elekta perteneciente al Hospital do Câncer de Barretos, Brasil. El vector D se midió hasta una profundidad de 15 cm en pasos de 1 mm. Se optó por el haz de 6 MeV ya que es un valor de energía usual en la mayoría de tratamientos radioterápicos con electrones.
- La matriz kernel K se construye a partir de un conjunto de curvas de PDP obtenidas por simulación Monte Carlo de haces monoenergéticos, tal que,

$$K = [D_{E_{\min}}, D_{2 \times E_{\min}}, \dots, D_{E_{\max}}] \Delta E \quad (7)$$

Regularmente, el valor de E_{\min} coincide con el de ΔE , cuyo valor fue establecido en 0,125 MeV, de modo que,

$$K = 0,125 [D_{0,125}, D_{0,25}, \dots, D_{E_{\max}}] \quad (8)$$

El valor de E_{\max} es aproximado como siendo una función del valor de la energía nominal de haz, E , y del rango práctico de D , R_p , así,

$$E_{\max} = 2,2R_p + E/10 \quad (9)$$

con R_p localizado, aproximadamente, a la profundidad del 10 % de D [24].

Los haces monoenergéticos fueron modelados como siendo una fuente puntual de haz divergente ubicada 100 cm encima del fantoma de agua, dibujando un campo cuadrado de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ en la superficie del mismo. El código Monte Carlo usado en la simulación de los haces fue PENELOPE 2008. El fantoma de agua fue supuesto como siendo un cubo de $20 \times 20 \times 15 \text{ cm}^3$.

- La tentativa inicial de solución, Φ_0 , es representada por una función gaussiana centrada en la energía más probable [11],

$$E_{\text{mp}} = 0,22 + 1,98R_p - 0,0025R_p^2 \quad (10)$$

con anchura de pico (FWHM) encontrada a partir de la expresión general del rango terapéutico de un haz degradado [17], es decir,

$$\text{FWHM} = \frac{R_{85\text{mon}} - R_{85} - k_3(E - E_{\text{mp}})}{k_1} \quad (11)$$

donde k_1 y k_3 son constantes, $R_{85\text{mon}}$ es el rango terapéutico de la distribución de dosis en profundidad correspondiente al haz monoenergético de energía nominal de 6 MeV y R_{85} es el rango terapéutico de D^* .

- La dosis de los fotones de frenado, D_f , es encontrada minimizando la Ec. (5), vía la función `lsqnonlin` de MATLAB, sujeta a restricciones en los parámetros: $0 \leq D_c \leq 0,2$, $0,0379 \leq u_p \leq 0,0631$, $0,33 \leq \nu \leq 0,91$ y $0,75 \leq u_e \leq 1,84$. Estos valores son extraídos de la Tabla 2 de Brahme & Svensson [17]. El espectro de electrones obtenido es despreciado al no descontarse el efecto de D_f sobre D .
- Para minimizar la Ec. 6, Φ_0 y K deben ser recalculadas por cuanto el valor de E_{max} cambia en razón de que $D^* \neq D$, ya que $D_f \neq 0$. La matriz L es la matriz operador derivada de primer orden encontrada con la función `get_1` del paquete de regularización de Hansen [23]. En principio, el valor de λ es determinado por la función `l_curve` [23], aunque no siempre sea adecuado. Usualmente, el valor de tal parámetro es escogido manualmente.
- Finalmente, el espectro de energía de electrones del eje central, Φ , se obtiene minimizando la Ec. 5 por medio del método de descomposición generalizada de valores singulares incluido en la función `tikhonov` del paquete computacional de Hansen [23], supeditando sus componentes a valores positivos.

Una vez descifrado el espectro de energía, se utiliza PENELOPE para encontrar la distribución de dosis del eje central asociada, bajo las mismas condiciones de irradiación de los haces monoenergéticos. De este modo, la distribución de dosis reconstruida es comparada con la distribución de dosis medida, mediante el índice gamma. El criterio clínico del índice gamma exigido para aprobar la

distribución de dosis reconstruida es tal que el 95 % de los puntos de la distribución de dosis reconstruida queden dentro de una distancia de 1 %/1 mm respecto de la distribución de dosis medida. El índice gamma se computa mediante la función `calcgamma` desarrollada por Geurts [25].

Los cálculos involucrados en el proceso de reconstrucción fueron realizados con MATLAB®2015a (Microsoft Windows 10 Home, CPU: 2.3 GHz, RAM: 4 Gb). El tiempo de cálculo conjunto del espectro y la dosis de los fotones de frenado fue menor a 20 s.

Resultados y Discusión

En la Fig. 1 se muestra el espectro de energía de electrones reconstruido utilizando el valor del parámetro de regularización óptimo dado por `l_curve`.

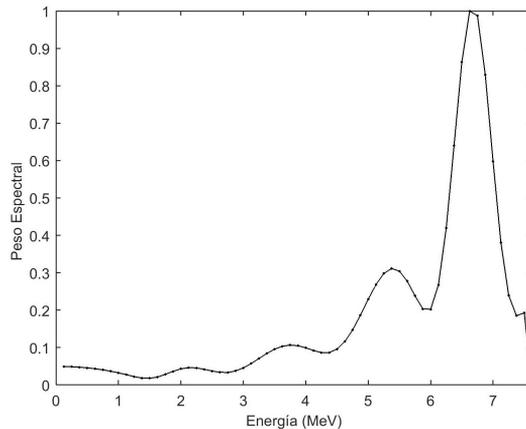


FIGURA 1. *Espectro de energía de electrones en la superficie del fantoma. Energía nominal del haz de electrones, $E = 6$ MeV; orden de la matriz de regularización, $d = 1$ y parámetro de regularización, $\lambda = 0,039$.*

El patrón del espectro de energía de un haz de electrones consiste en una amplia región de baja energía y poca ponderación seguida por una corta región de pico altamente ponderada, centrada en la energía más probable.

El espectro de energía de la Fig. 1 muestra las fluctuaciones propias del mal condicionamiento del problema. Reflejando asimismo, que el parámetro de regularización óptimo no consigue amortiguar tales desperfectos.

La energía más probable del espectro de energía se localizó en 6,625 MeV mientras que la anchura a media altura del pico fue de 0,76 MeV.

En la Fig. 2 se ilustra el espectro de energía de electrones reconstruido utilizando un valor del parámetro de regularización 10 veces superior al anterior.

Respecto al espectro de energía de la Fig. 1, el espectro de la Fig. 2 mantiene el valor de la energía más probable. Contrariamente, el valor de la anchura de pico cambió levemente para 0,77 MeV.

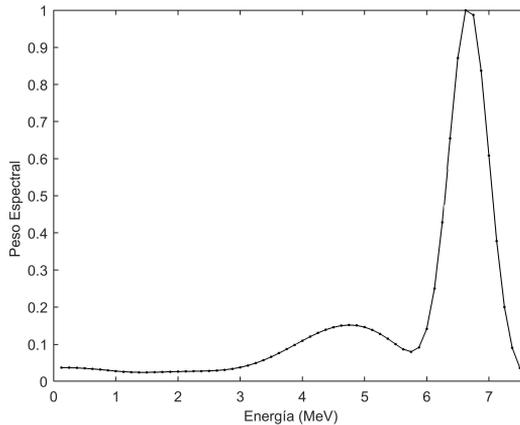


FIGURA 2. Espectro de energía de electrones en la superficie del fantoma. Energía nominal del haz de electrones, $E = 6$ MeV; orden de la matriz de regularización, $d = 1$ y parámetro de regularización, $\lambda = 0,39$.

Como era de esperarse, el cambio más significativo es el amortiguamiento de las fluctuaciones o irregularidades en el espectro de energía de la Fig. 2 respecto al de la Fig. 1. Ciertamente, ello obedece al aumento en el valor del parámetro de regularización que hace las veces de filtro.

Esto demuestra que el parámetro de regularización óptimo dado por `l_curve` no siempre es adecuado para conseguir una solución

útil. De hecho, en la práctica, la escogencia del parámetro de regularización óptimo suele darse mediante un proceso de prueba y error [21], tal como se ha realizado.

Un factor del espectro que auxilia en la evaluación de la reconstrucción es el cociente entre la anchura de pico y la energía media del pico, $\text{FWHM}/E_{\text{med}}$, con $E_{\text{med}} = 2,33R_{50}$ y siendo R_{50} la profundidad a la cual la distribución de dosis cae al 50 % de su máximo valor.

Björk *et al* [11], reportaron valores de dicho cociente entre 8 % y 22 % para varias energías de un acelerador lineal Phillips SL25. Entre tanto, Deng *et al* [10] reportaron valores entre 5.3 % y 3.9 % para energías entre 6 y 20 MeV de la simulación Monte Carlo de un acelerador lineal Varian Clinac 2100C.

Nosotros hemos encontrado cocientes de 8,35 % y 8,45 % para los espectros de la Fig. 1 y Fig. 2, respectivamente. Luego, el cociente para ambos espectros de 6 MeV es consistente con la franja de Björk *et al* [11]. Sin embargo, sus valores sobreestiman los reportados por Deng *et al* [10].

Es posible que el cociente $\text{FWHM}/E_{\text{med}}$ sea exclusivamente dependiente del acelerador dado que la energía media y la anchura de pico dependen fuertemente de las características intrínsecas del mismo (tipo de onda aceleradora, método de inyección, afinamiento de la guía de onda, geometría y composición de estructuras modificadoras, etc.) [11]. El tamaño del intervalo de energía en la reconstrucción también incide en el valor del factor [10].

En la Fig. 3 se muestra la dosis de los fotones contaminantes para el haz de energía nominal de 6 MeV. Su forma es parecida a la de haces de fotones de rayos-X de alta energía: una región de build-up seguida por una región de caída lenta.

Los valores de los parámetros de reconstrucción de la dosis de los fotones de frenado fueron $D_c = 0,009$, $\text{up} = 0,038 \text{ cm}^{-1}$, $\nu = 0,659$ y $\text{ue} = 1,102 \text{ cm}^{-1}$. El valor medio de la dosis de los fotones fue de 1.1 %. Entre tanto, el valor máximo de la dosis fue de 1,34 %, a 2,5 cm de profundidad.

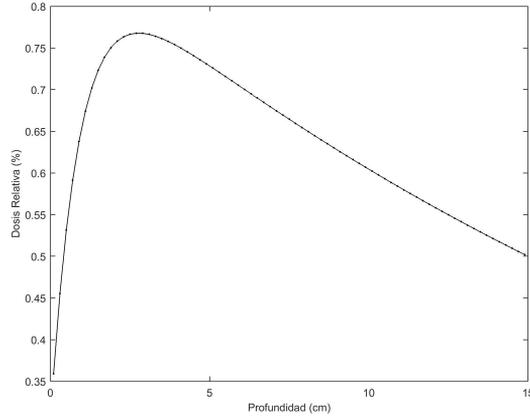


FIGURA 3. Dosis de los fotones de frenado relativa al valor máximo de la distribución de dosis en profundidad (electrones + fotones) del haz de energía nominal de 6 MeV.

En la Fig. 1 también se nota que la región de caída de la dosis de los fotones de frenado es la que más aporta a la distribución de dosis en profundidad D , particularmente, más allá del rango práctico. Por esta razón, a la parte final de la distribución de dosis en profundidad se le llama región de bremsstrahlung [12]. En efecto, en un artículo anterior [26], aprovechamos el método de extrapolación lineal de la región de bremsstrahlung para determinar la dosis de los fotones contaminantes.

Como el cálculo de la dosis de los fotones de frenado no depende de la función de restricción, Ω , su valor permanece invariable para los espectros de la Fig. 1 y Fig. 2.

En la Fig. 4 se presenta la comparación entre la PDP reconstruida a partir de la simulación Monte Carlo del espectro reconstruido, utilizando el parámetro de regularización óptimo, y la PDP medida en el fantoma de agua.

Se observa que el índice gamma, para todos los puntos de la PDP reconstruida con respecto a la medida, fue menor a 1 lo que se traduce en que el porcentaje de aceptación de la PDP reconstruida es 100 %, considerando $\Gamma = 1 \%/1\text{mm}$. Las mayores discrepancias suceden en el final de la región de caída de la PDP y en la región

de build-up cerca a la superficie, donde Γ alcanza valores alrededor de 0,4.

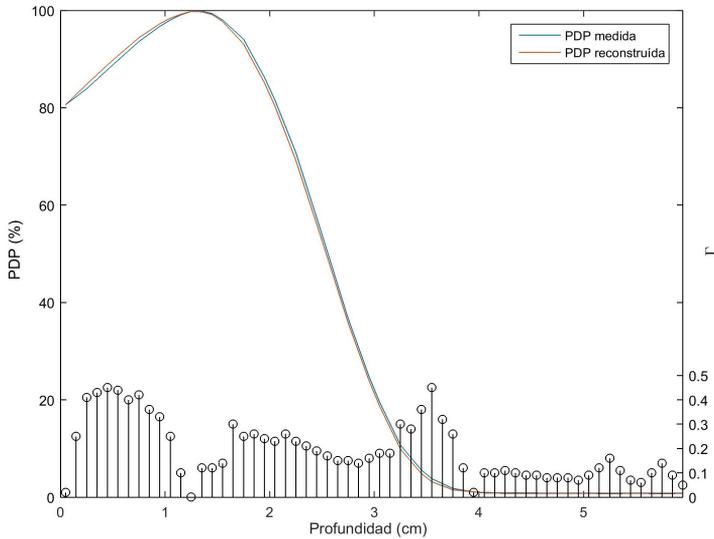


FIGURA 4. Comparación entre la PDP reconstruida y la PDP medida utilizando el índice gamma, Γ . La PDP reconstruida se obtuvo por simulación Monte Carlo del espectro de energía reconstruido a partir del parámetro de regularización óptimo dado por la función *l_curve*.

En la Fig. 5 se compara la PDP reconstruida, utilizando el parámetro de regularización elegido manualmente, y la PDP medida en el fantoma de agua.

En la Fig. 5, se percibe que todos los puntos evaluados de la PDP reconstruida están dentro del criterio de aceptación gamma previamente establecido (i.e., $>95\%$ en $1\%/1\text{ mm}$), ya que en cada uno de ellos $\Gamma < 1$.

A pesar de que el espectro de energía de la Fig. 2 está más regularizado (suavizado) que su par de la Fig. 1, el efecto clínico de ambos en el fantoma, expresado en la PDP reconstruida, es bastante similar. En efecto, esto se refleja en que el porcentaje de aprobación, en ambos casos, fue 100% .

Las mayores diferencias entre las PDP de la Fig. 5 se encuentran en el final de la región de caída. Las discrepancias en la región superficial son menores a las encontradas en la Fig. 4.

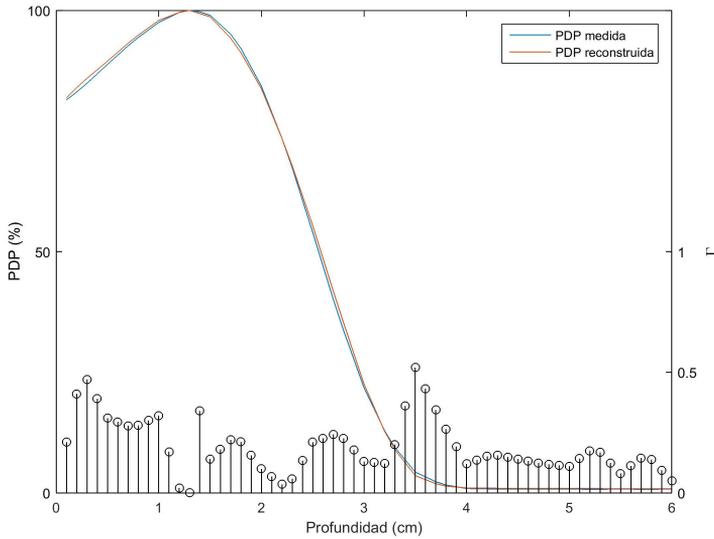


FIGURA 5. Comparación entre la PDP reconstruida y la PDP medida utilizando el índice gamma, Γ . La PDP reconstruida se obtuvo por simulación Monte Carlo del espectro de energía reconstruido a partir del parámetro de regularización escogido manualmente como siendo 10 veces el valor del parámetro óptimo.

Se destaca que la coincidencia en la región de la cola de bremsstrahlung entre las PDP, para ambos espectros reconstruidos, es excelente dado que $\Gamma \leq 0,2$ en todos los puntos evaluados. Esto indica idoneidad en la reconstrucción de la dosis de los fotones de frenado.

No obstante el resultado de ambos espectros reconstruidos haya sido el mismo en términos del índice gamma, el espectro de energía de la Fig. 2 tiene mayor sentido físico pues la apariencia usual de cualquier espectro es continua o suave. De hecho, el error medio absoluto entre las PDP de la Fig. 4 fue de 0,52% mientras el asociado a la Fig. 5 fue de 0,41%, indicando un mejor ajuste con la PDP correspondiente al espectro de la Fig. 2.

Se ha demostrado que el método de regularización es efectivo para reconstruir el espectro de energía y la dosis de los fotones de frenado de un haz clínico de electrones de 6 MeV.

Conclusiones

La reconstrucción inversa del espectro de energía de un haz clínico de electrones es un problema mal definido ya que perturbaciones en la distribución de dosis clínica y las distribuciones de dosis monoenergéticas pueden provocar fluctuaciones indeseadas en el espectro.

La regularización de Tikhonov se mostró efectiva para reconstruir el espectro de energía de electrones a partir de distribuciones de dosis en profundidad bajo un criterio de índice gamma bastante restrictivo como 1%/1mm. Además, se constató que no siempre el parámetro de regularización óptimo produce el mejor resultado, siendo a menudo, recomendable, hacer una escogencia manual del mismo.

La rapidez y efectividad del método de reconstrucción inversa fundamentado en la regularización de Tikhonov hace de este una herramienta interesante para simulaciones realistas en radioterapia 1D.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), la Coordenação de Pessoal do Nível Superior (CAPES) y el Hospital de Câncer de Barretos.

En memoria de un ser humano excepcional y excelente orientador: Prof. Alessandro Martins Da Costa R.I.P.A.

Referencias

- [1] J. O. Deasy, P. R. Almond, and M. T. McEllistrem, *Med. Phys.* **23**, 675 (1996).
- [2] A. V. Chvetsov and G. A. Sandison, *Med. Phys.* **30**, 2155 (2003).
- [3] G. Ding and D. Rogers, National Research Council of Canada Report (1995).
- [4] J. M. de la Vega, D. Guirado, M. Vilches, J. I. Perdices, and A. M. Lallena, *Radiother Oncol* **86**, 109 (2008).

-
- [5] T. C. Zhu, I. J. Das, and B. E. Bjärngard, *Med. Phys.* **28**, 1352 (2001).
 - [6] L. Zhengming and D. Jette, *Phys Med Biol.* **44**, N177 (1999).
 - [7] E. B. Podgorsak *et al.*, Vienna: International Atomic Energy Agency , 123 (2005).
 - [8] B. A. Faddegon and I. Blevis, *Med. Phys.* **27**, 514 (2000).
 - [9] A. V. Chvetsov and G. A. Sandison, *Med. Phys.* **29**, 578 (2002).
 - [10] J. Deng, S. B. Jiang, T. Pawlicki, J. Li, and C.-M. Ma, *Phys Med Biol.* **46**, 1429 (2001).
 - [11] P. Björk, T. Knöös, and P. Nilsson, *Phys Med Biol.* **47**, 4019 (2002).
 - [12] J. Deasy, P. Almond, and M. McEllistrem, *Med. Phys.* **21**, 1369 (1994).
 - [13] F. Renner, A. Schwab, R.-P. Kapsch, C. Makowski, and D. Jannek, *J. Instrum.* **9**, P03004 (2014).
 - [14] L. Gui, L. Hui, W. Ai-Dong, S. Gang, and W. Yi-Can, *Chinese Phys. Lett.* **25**, 2710 (2008).
 - [15] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy, *Med. Phys.* **25**, 656 (1998).
 - [16] F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, and J. Sempau, in *Workshop proceedings*, Vol. 4 (2008).
 - [17] A. Brahme and H. Svensson, *Acta radiologica: oncology, radiation, physics, biology* **18**, 244 (1979).
 - [18] S. I. Kabanikhin, *J INVERSE ILL-POSE P* **16**, 317 (2008).
 - [19] P. C. Hansen, *Inverse Probl.* **8**, 849 (1992).
 - [20] A.-M. Wazwaz, *Comput. Math. with Appl.* **61**, 2981 (2011).
 - [21] Y. Xu, Y. Pei, and F. Dong, *Flow Measurement and Instrumentation* **50**, 1 (2016).
 - [22] J. Wei, G. A. Sandison, and A. V. Chvetsov, *Med. Phys.* **33**, 354 (2006).
 - [23] P. C. Hansen, *Numerical algorithms* **46**, 189 (2007).
 - [24] B. J. Gerbi, J. A. Antolak, F. C. Deibel, D. S. Followill, M. G. Herman, P. D. Higgins, M. S. Huq, D. N. Mihailidis, E. D. Yorke, K. R. Hogstrom, *et al.*, *Med. Phys.* **36**, 3239 (2009).

- [25] Geurts, “1d, 2d or 3d gamma index computation in matlab,”
url<https://github.com/mwgeurts/gamma> (2017), [Accessed 22
June 2018].
- [26] J. H. W. Visbal and A. M. D. Costa, *Revista Brasileira de
Física Médica* **11**, 2 (2017).