MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA COM RADIOTERAPIA

TANISIA DE CARLI FOLETTO[1], GERSON FELDMANN[2], SUZI DARLI ZANCHETT WAHL[3]

RESUMO

Este artigo apresenta um modelo matemático não linear que representa o crescimento de um tumor de mama. Ao modelo linearizado são realizados dois tipos de abordagem para simular o tratamento por radioterapia: Modelo Linear quadrático (LQ) e uma realimentação de estados na forma *on-off*.

PALAVRAS-CHAVES: câncer de mama, modelagem matemática, radioterapia, modelo linear quadrático, controle *on-off*.

MATHEMATICAL MODELING OF THE BREAST CANCER TREATMENT WITH RADIOTHERAPY

ABSTRACT

This article presents a mathematical model non linear that represents the growth of a breast cancer. In the linearized model applied two different approaches to simulate the treatment for radiotherapy: Quadratic Linear Model (LQ) and an feedback control state in the form on-off. Analyses of results show the use of the used methods.

KEYWORDS: breast cancer, mathematical modeling, radiotherapy, quadratic linear model, on-off control.

[1] Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Automação e Sistemas-UFSC, tanisia@das.ufsc.br
[2] Universidade Tecnológica Federal do Paraná-UTFPR, gerson@utfpr.edu.br
[3] Escola de Sistemas de Informação, Faculdade Meridional, szanchett@imed.edu.br

1-INTRODUÇÃO

Dentre os diversos tipos de câncer, o mais temido pelas mulheres é o de mama, pois, a cada ano, um milhão de novos casos de câncer de mama são diagnosticados em todo o mundo, e 130.000 pacientes morrem em virtude da doença. Apesar de sua gravidade, é uma doença curável, graças aos recursos terapêuticos existentes, mas desde que seja diagnosticada precocemente. Dentre as formas de tratamento está a radioterapia, que destrói as células cancerígenas por meio de radiação ionizante.

O tratamento por radioterapia é realizado com a aplicação de várias doses, ou seja, o fracionamento, pois, se fosse realizado em uma única dose, seria mortal ao paciente. Baseados em considerações radiobiológicas, os autores em [1] apresentam várias estratégias de fracionamento. Em qualquer situação dada, deve-se conseguir uma combinação ótima de dose total, dose por fração, taxa de dose, intervalo de tempo entre o tempo das frações e dos tratamentos globais que oferecem a probabilidade mais alta de controle do tumor com a probabilidade mais baixa de dano de tecido normal. De acordo com [1], os principais tipos de protocolos de fracionamento de radioterapia externa são: Convencional, Hipofracionamento, Hiperfracionamento e Acelerado. Maiores detalhes de cada protocolo estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1-Principais esquemas de tratamento do câncer de mama com radioterapia externa.

Tipo de Fracionamento	Protocolo	Dose/Fração
Convencional	5 dias por semana/ 1 vez ao dia	1.8 – 2 Gy
Hiperfracionamento	5 dias por semana/ 2 vez ao dia	1.15 – 1.25 Gy
Acelerado	7 dias por semana/ 2 vez ao dia	1.15 – 1.25 Gy
Hipofracionamento	5 dias por semana/ 1 vez ao dia	2 – 8 Gy

A dose total terapêutica usual para o câncer de mama é de 50Gy, com 2Gy por fração [4]. Esse valor, entretanto, pode variar de paciente para paciente,

[4] Dose estabelecida pela International Commission on Radiation Units and Measurements no ano de 1998.

dependendo de parâmetros clínicos e biológicos, como a extensão do tumor e a forma pela qual ele se manifesta [2].

Técnicas de hipofracionamento para o câncer de mama estão sendo desenvolvidas em vários estudos [3], [4], [5]. Em [3] foram estudados 1234 pacientes, comparando-se, dentre eles, a aplicação de dois protocolos distintos, 42,5Gy em 16 frações e 50 Gy em 25 frações. Nesse estudo os pacientes reagiram melhor ao tratamento com menor dose. Em [4] também foi realizado um estudo comparativo para o hipofracionamento em câncer de mama. Em um grupo de 1410 pacientes, foram comparados dois protocolos distintos: 50 Gy em 25 frações e 39 Gy em 13 frações. Seus resultados apontaram que doses maiores que 2 Gy por fração fornecem o mesmo benefício ao paciente, acelerando o tratamento. Em [5] também foram desenvolvidas pesquisas com hipofracionamento para o câncer de mama num grupo de 294 pacientes, que recebeu uma dose de 40Gy em 16 frações.

TABELA 2-Protocolos de tratamento do câncer de mama com radioterapia.

Tipo de Tratamento	Dose/Fração	Tempo de Tratamento
I-Convencional	50Gy/25	35 dias
II-Hipofracionamento [3]	42.5Gy/16	22 dias
III-Hipofracionamento [5]	40Gy/16	22 dias
IV-Hipofracionamento [4]	39Gy/13	17 dias

No presente artigo um modelo matemática do crescimento de tumores proposto por [6] é apresentado. O parâmetro do crescimento tumoral foi ajustado para representar o câncer de mama. Duas abordagens diferentes serão propostas para levar o sistema ao ponto de equilíbrio desejado, que, nesse caso, é o livre de tumor. Ao modelo linearizado será acoplado o modelo Linear Quadrático proposto por [8] para simular o tratamento por radioterapia. Finalmente será utilizado outro método, controle on-off, para também simular a aplicação de radioterapia. Os resultados serão discutidos no sentido de melhorar o tratamento.

2-MATERIAL E MÉTODOS

2.1 *Modelagem Matemática do crescimento de tumores*

No modelo matemático proposto por [6] para o crescimento de tumores, considera-se que as células normais (N) e tumorais (T) no qual uma lei de crescimento logístico, onde células normais e células de tumor competem por recursos disponíveis, enquanto células do sistema imunológico (I) e células de tumor competem de forma presa predador, com os parâmetros r_i e b_i representando as respectivas taxas de crescimento e capacidade de sobrevivência. Onde $i=1$ identifica os parâmetros associados ao tumor, $i=2$ identifica os parâmetros associados às células sadias. Os parâmetros a_i estão relacionados com as taxas de matança celular. A fonte de células imunes está fora do sistema; logo, é razoável assumir uma taxa de afluência constante s. A presença de células de tumor estimula a resposta imune, representada pelo termo de crescimento não-linear $\frac{\rho IT}{\chi+T}$, onde χ e ρ são constantes positivas.

O modelo de crescimento de tumores é representado pelo seguinte sistema não-linear de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \dot{N} = r_2 N\left(1-b_2 N\right) - c_4 TN \\ \dot{T} = r_1 T\left(1-b_1 T\right) - c_2 IT - c_3 TN \\ \dot{I} = s + \dfrac{\rho IT}{\chi+T} - c_1 IT - d_1 I \end{cases} \qquad (1)$$

Para o sistema (1), o ponto de equilíbrio de interesse é o livre de tumor, isto é, $\left(1/b_2, 0, s/d_1\right)$, pois o objetivo dos tratamentos é a cura do paciente. O parâmetro associado ao crescimento tumoral (r_1) foi ajustado para representar um tumor de mama que se caracteriza por apresentar uma fase clínica mais longa que a da maioria dos outros tumores, onde o seu desenvolvimento se processa de forma lenta. De acordo com [9], o tempo médio de duplicação celular para o câncer de mama é de cerca de 100 dias. No modelo de crescimento de tumores (1), a taxa de crescimento para as células tumorais (r_1) foi ajustada para 1,483 para descrever o tempo de duplicação celular (T_{pot}) de *100* dias.

Na Figura 1 é apresentada a dinâmica do sistema (1) para as condições iniciais $\left[0.9; 0.25; 0.25\right]$. O sistema foi simulado no *software* MATLAB™ e resolvido através do Método Numérico de Runge-Kutta de ordem 4 com parâmetros descritos em [6]:

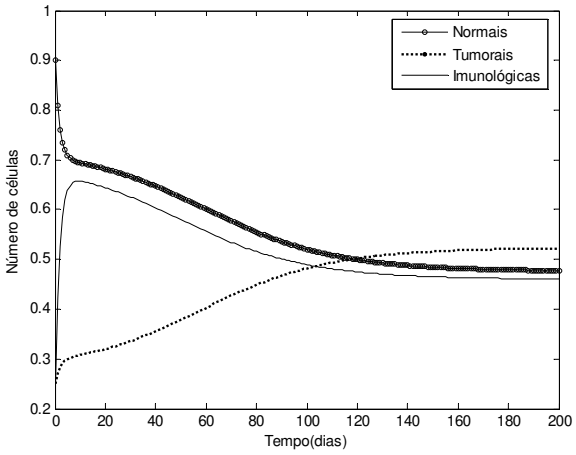


Figura 1: Trajetórias do sistema de crescimento de tumores representando o tumor de mama

Observando a Fig. 1, é possível ver que o sistema progride naturalmente, sem qualquer influência de algum controle, a população de células de tumor subjuga o sistema, enquanto a população de células normais diminui rapidamente para valores abaixo dos níveis de sobrevivência.

2.2 *Linearização do modelo de crescimento de tumores*

Analisa-se o comportamento do sistema na vizinhança do ponto de equilíbrio livre do tumor $(1/b_2, 0, s/d_1)$. Para isto mostra-se para quais parâmetros o ponto de equilíbrio livre de tumor é localmente estável.

Escrevendo o sistema na forma linearizada, temos:

$$\dot{x} = Ax \qquad (2)$$

Onde A é a matriz Jacobiana dada por:

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial N}{\partial N} & \frac{\partial N}{\partial T} & \frac{\partial N}{\partial I} \\ \frac{\partial T}{\partial N} & \frac{\partial T}{\partial T} & \frac{\partial T}{\partial I} \\ \frac{\partial I}{\partial N} & \frac{\partial I}{\partial T} & \frac{\partial I}{\partial I} \end{bmatrix} \qquad (3)$$

Desta forma, o sistema (1) linearizado em torno do ponto de equilíbrio livre de tumor tem a seguinte representação:

$$\begin{bmatrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_2 - 2r_2 b_2 & -c_4/b_2 & 0 \\ 0 & r_1 - \frac{c_2 s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2} & 0 \\ 0 & \frac{\rho s}{d_1 \chi} & -d_1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} N \\ T \\ I \end{bmatrix} \qquad (4)$$

A condição de estabilidade é que seus autovalores sejam negativos. Resolvendo a equação característica no ponto de equilíbrio dada por $\det(A - \lambda I) = 0$ é possível encontrar os autovalores: $\lambda_1 = r_2 - 2r_2 b_2$, $\lambda_2 = r_1 - \frac{c_2 s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2}$ e $\lambda_3 = -d_1$

Portanto, o equilíbrio livre de tumor é estável desde que λ_1 e λ_2 sejam negativos, já que λ_3 já satisfaz a condição de estabilidade.

Se $1 - 2b_2 < 0$, então $\lambda_1 < 0$ e, portanto, o sistema é estável.

Normalizando a população de células, ou seja, $b_2 = 1$ consequentemente e, portanto, λ_1 é negativo. Por outro lado, se $\lambda_2 < 0$, então tem-se

$$\lambda_2 < 0 \Rightarrow r_1 < \frac{c_2 s}{d_1} + c_3 \qquad (6)$$

A inequação (6) relaciona a taxa de crescimento das células de tumor (r_1) com o "*coeficiente de resistência*" $(c_2 s / d_1)$, que mede a eficácia do sistema imune em competir com as células de tumor. Se esse equilíbrio livre de tumor é instável, então, de acordo com este modelo, nenhuma quantia de radiação poderá eliminar o tumor completamente.

2.3 *Modelagem matemática do tratamento de câncer com radioterapia utilizando o modelo Linear Quadrático (LQ)*

O modelo Linear quadrático proposto por [8] é um dos modelos mais aplicáveis em modelagem matemática para o tratamento do câncer por radioterapia devido a sua gama de aplicações, como na análise da fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência deste no controle da dinâmica do sistema de crescimento do câncer de mama. Vários autores [10], [11], [12] vêm estudando este modelo, alguns ainda consideram outros fatores biológicos, como, por exemplo, repolulação celular [13].

Este modelo utiliza um número mínimo de parâmetros ajustáveis, podendo ser facilmente manipulado para estudar o impacto da radiação em diversos tipos de tumores, assumindo a existência de dois componentes fundamentais para essa explicação: um linear (α), proporcional à dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado dessa dose. A curva de sobrevida é uma função exponencial da dose. A Figura 2 ilustra a natureza linear-quadrática da curva de sobrevida celular, representada pela equação (7):

$$S = e^{-n\alpha d - n\beta d^2} \qquad (7)$$

onde n é o número de frações, d é a dose por fração.

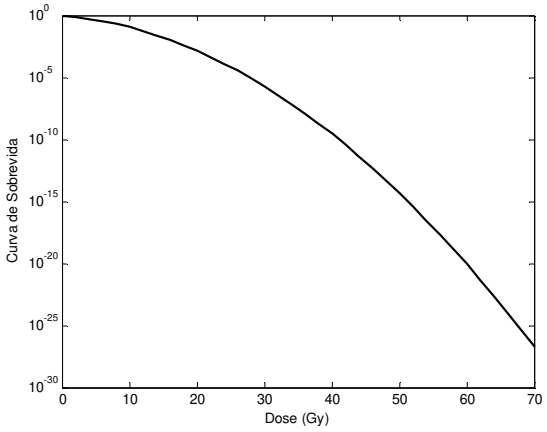


Figura 2-Representação da curva de sobrevida celular de uma única dose de radioterapia

Uma das aplicações do Modelo Linear Quadrático é no cálculo da fração de morte celular diária que é descrita pela equação (8):

$$f_i = \delta a_i (1 - S_R) \qquad (8)$$

onde f_i é a fração de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor, o parâmetro a_i, com $i = 1, 2$ e 3 indica os três tipos de tipos de células que serão atingidos após uma aplicação de radioterapia às células normais, tumorais e imunológicas, respectivamente, e o parâmetro δ é definido como o tempo de exposição à radiação.

Os parâmetros radiobiológicos do modelo linear quadrático, α e β são baseados em dados clínicos e experimentos *in vitro*; eles são ajustáveis para tipos específicos de tecidos normais e tumorais.

Foram adotados diferentes valores de α_i e β_i para simular respostas radiobiológicas para tecidos diferentes. Essa diferença existe; já que células tumorais são mais sensíveis a radiação que células sadias devido à sua alta taxa de proliferação, consideramos que a sensibilidade das células tumorais é duas vezes maior que a sensibilidade das células sadias, ou seja, é considerado que: $\alpha_3 = \alpha_2 = \alpha_1 / 2$ e $\beta_3 = \beta_2 = \beta_1 / 2$.

2.3 *Estratégia de controle do tipo on-of para simular o tratamento por radioterapia*

Nesta seção será apresentada a formulação do controle *on-off* de realimentação de estados para o sistema (1) linearizado. No controle de sistemas, o objetivo é obter uma lei de controle que forneça as entradas de um processo, de modo que o sistema tenha um desempenho desejado. A ação de controle o*n-off* (ou Liga-Desliga) é utilizada quando o processo permite uma oscilação contínua da variável controlada em torno do ponto de ajuste. A saída do controlador muda de ligada para desligada, ou vice-e-versa, à medida que o sinal do erro passa pelo ponto de ajuste.

A lei de controle é expressa pela Equação 9, onde o vetor x representa os estados.

$$u = -Kx \qquad (9)$$

O vetor K representa ganhos que são calculados através da expressão (10)

$$K = R^{-1}B^t P \qquad (10)$$

onde P é determinado pela equação de Riccati mostrada na Equação 11.

$$A^t P + PA - PBR^{-1}B^t P + Q = 0 \qquad (11)$$

A função de custo J (Equação 12) relaciona através das ponderações da matriz Q e do escalar R, pesos que atribuem maior ou menor grau de predominância nas variáveis sob controle, ou seja, nas variáveis de estados relacionadas com a dinâmica do sistema.

$$J = \frac{1}{2}\int_0^\infty (x^t Q x + u^t R u)dt \qquad (12)$$

Este tipo de método para encontrar o ganho de realimentação é conhecido como regulador linear quadrático que é baseado na minimização de um critério quadrático associado à energia das variáveis de estado e dos sinais de controle a serem projetados. Essa teoria foi iniciada por [7] e pode ser encontrada com mais detalhe em [16] e [17].

A matriz A é determinada pelos coeficientes das variáveis de estados e B pelos coeficientes das variáveis de entrada. O sistema de crescimento de tumores com controle tem a seguinte forma:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu \\ y &= Cx \end{aligned} \qquad (13)$$

onde $x \in R^n$, u e $y \in R^m$ e $B = [-a_3 \quad -a_2 \quad -a_1]'$, a introdução da função de controle no modelo indica que o controle, além de diminuir a população de células tumorais com coeficiente a_2, também está prejudicando o crescimento das células normais e imunes com coeficiente a_3 e a a_1, respectivamente. Os parâmetros a_i (coeficientes de resposta) estão relacionados com a taxa de matança celular.

3-RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados estão divididos em dois grupos, no primeiro analisaremos o modelo onde o tratamento é analisado utilizando o modelo linear quadrático. No segundo será representada a radioterapia utilizando controle *on-off*.

(A) Modelo Linear Quadrático(LQ)

Nesta seção aplica-se a radioterapia ao modelo matemático de crescimento de tumores (1) acoplado ao modelo linear quadrático. O esquema de simulação é mostrado na Fig. 3.

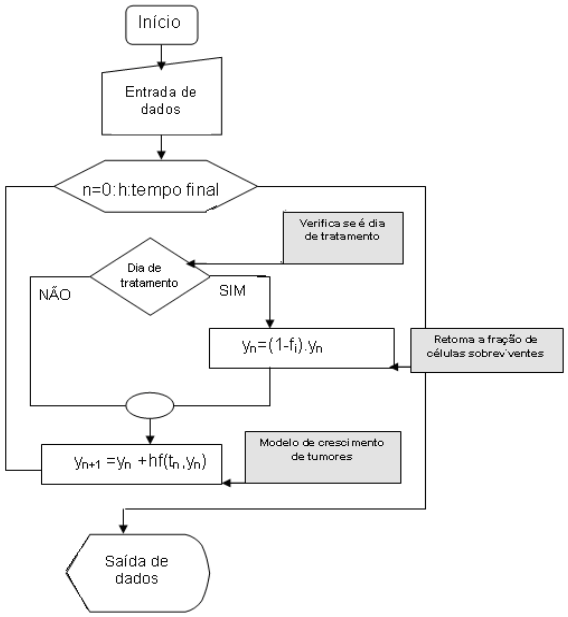


Fig. 3 Diagrama de blocos das simulações numéricas com o modelo linear quadrático e o modelo de crescimento de Tumores.

A dose de radioterapia é aplicada em frações por um curto período de tempo, que varia em torno de 10 a 15 minutos [15]. Dessa forma, o passo temporal (*h*) para o Método Numérico foi escolhido de forma a simular o período de aplicação da dose de radioterapia. Nas simulações foi utilizado passo temporal de 10 minutos.

Os valores para os parâmetros α_i e β_i foram determinados por meio de simulações de forma que a fração de células mortas sadias fosse o menor possível, de modo a tornar o modelo menos agressivo ao paciente, mas sem comprometer o tratamento.

$\alpha_1 = 0.10 Gy^{-1}$, $\alpha_2 = \alpha_3 = 0.05 Gy^{-1}$,

$\beta_1 = 0.011 Gy^{-2}$ $\beta_2 = \beta_3 = 0.0055 Gy^{-2}$.

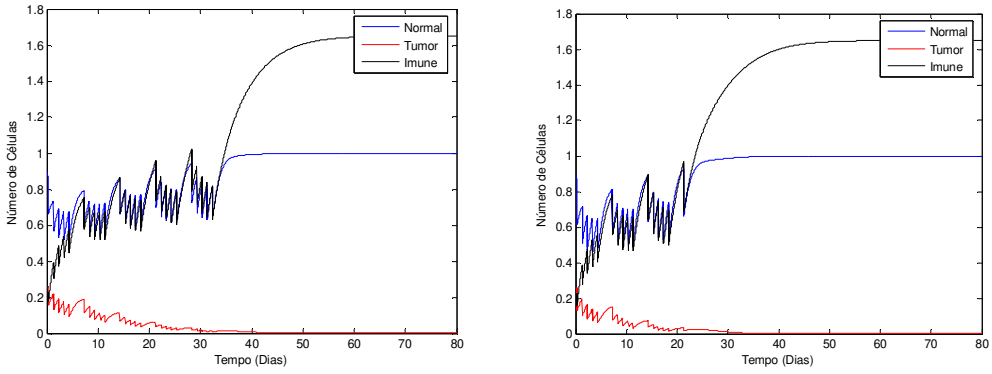
Nas simulações foi analisado o tempo de tratamento e de cura visando encontrar a melhor resposta, isto é, a que elimine o tumor, mas, ao mesmo tempo, preserve ao máximo as células normais. Para tanto, foi adotado o critério de que a população de células normais não deve ser inferior a 0.44 (unidades normalizadas) do estado considerado saudável $(1/b_2)$.

Os resultados estão sumarizados na Tabela III e apresentados na Figuras 4 e 5, que mostram a dinâmica do sistema (1) para os protocolos do tratamento do câncer de mama apresentados na Tabela II.

3- Resultados para as simulações com os dados da Tabela 2 no modelo de crescimento de tumores acoplados ao modelo linear quadrático.

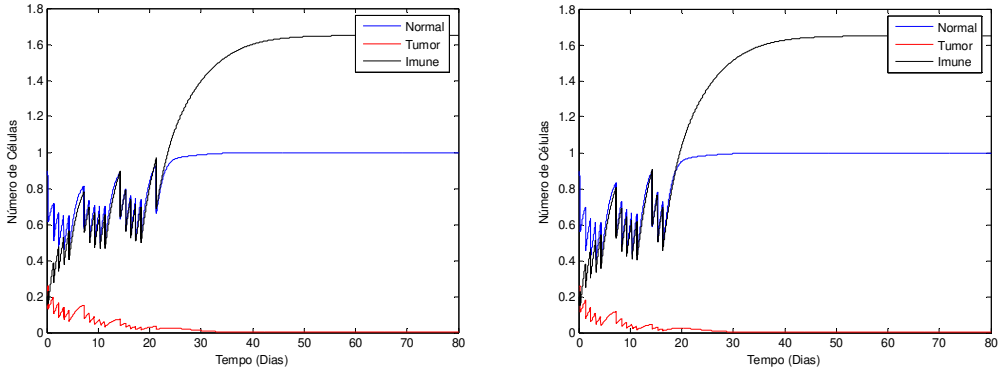
Tipo de Tratamento (Protocolo)	FN	FT	Tempo de Eliminação
I-Convencional	0.232	0.408	47 dias
II-Hipofracionamento	0.308	0.521	38 dias
III-Hipofracionamento	0.291	0.496	38 dias
IV-Hipofracionamento	0.329	0.549	35 dias

FN = fração de células normais por dose aplicada.
FT=fração de células tumorais por dose aplicada.



(a) (b)

Figura 4- Dinâmica do sistema (1) com a radioterapia (Protocolo I (a) e II (b)) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.



(a) (b)

Figura 5-Dinâmica do sistema (1) com a radioterapia (Protocolo III (a) e IV (b)) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.

(B) Regulador Linear quadrático (LQR)

Nas simulações numéricas da realimentação de estados, o passo temporal para a resolução do sistema foi ajustado para simular tratamento com radioterapia, adotando-se um tempo de aplicação de 15 a 10 min para os cinco dias úteis da semana. A aplicação do controle deu-se de modo *on-off* para simular o tratamento por radioterapia.

As matrizes de ponderação Q e R foram escolhidas da seguinte maneira:

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0,01 \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad R = [1]$$

A matriz P é obtida resolvendo a equação de Riccati (13) através da função LQR do software MATLAB™.

Com as matrizes P, R e B, é possível calcular a função de controle (12), que tem a seguinte forma:

$$u = -0,0374(N - 1) + 0,4419(T) - 0,0093\ (I - 1,65)$$

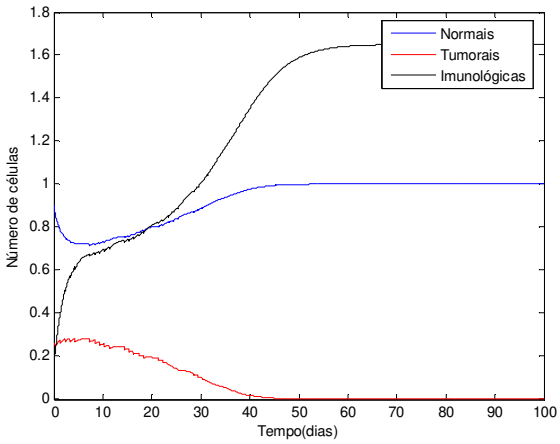


Figura 6-Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor de mama onde o controle é aplicado por 15 minutos.

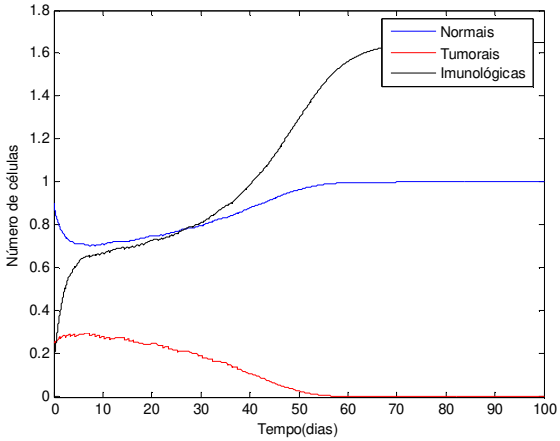


Figura 7-Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor de mama onde o controle é aplicado por 10 minutos.

A Figura 6 apresenta as trajetórias do sistema (1) controlado e com aplicação do sinal de controle no tempo de 15 minutos; pode-se observar, então, que o tumor foi eliminado em 49 dias, e que o sistema entra em equilíbrio estável livre de tumor em 85 dias.

No caso da Figura 7, foi variado o passo temporal, tendo sido utilizados 10 minutos como período de aplicação; podemos observar que o tumor foi eliminado em 61 dias, e que o sistema entra em equilíbrio estável livre de tumor em 98 dias.

4-CONCLUSÕES

O presente artigo trata da modelagem matemática de câncer de mama e o seu tratamento com radioterapia.

Inicialmente foi mostrado que a modelagem matemática do tratamento do câncer de mama pode ser realizada pelo acoplamento entre o modelo de crescimento de tumores e o modelo linear quadrático (LQ) utilizado para descrever o efeito do tratamento por radioterapia. Foram simulados protocolos de tratamento por radioterapia encontrados na literatura. Destes, foram analisados a fração de morte celular e o tempo de eliminação do tumor. Dentre os protocolos analisados, os esquemas de hipofracionamento, apesar de se mostrarem mais agressivos (fração de morte celular maior para os tecidos sadios), apresentaram melhores respostas, pois eliminam mais rapidamente o tumor.

Logo em seguida ao sistema de crescimento do tumor de mama aplicamos o controle do tipo realimentação de estados na forma *on-off* onde o ganho do controlador foi encontrado através do método LQR. Os resultados obtidos nas simulações numéricas mostram que esta técnicas é bastante adequada, pois satisfaz os requisitos de controle, isto é, o sistema converge para o ponto de equilíbrio livre de tumor. Foram testados períodos de aplicação de 10 e 15 minutos, para que se pudesse simular um tratamento como o de radioterapia. Em ambos os casos, o sistema convergiu para a cura e em tempos próximos aos da primeira abordagem.

Em relação aos dois tipos de controle aplicados, a primeira abordagem (Controle LQ) é mais agressiva como pode ser observado graficamente, principalmente para os protocolos de hipofracionamento, já que a fração de células mortas é maior por aplicação de dose. O tempo de eliminação para ambos são muito próximos com pouca diferença no número de dias. Para a segunda abordagem temos a desvantagem, pois ainda não foi possível determinar a fração de células mortas.

Concluímos ainda a necessidade de pesquisas em busca de novos protocolos de tratamento, pois atualmente, os estudos são realizados modificado o tamanho da dose por fração. Esta dose se mantém constante até o final do tratamento apesar do tamanho do tumor estar reduzindo com o passar do tempo, prejudicando assim tecidos sadios.

5-REFERÊNCIAS

[1] L. Moonen e H. Bartelink, “Antitumor treatment-fractionation in radiotherapy”, *Cancer treatment Reviews,* vol.20, pp. 102-119,1994.

[2] G. Gagliard, J. Bjöhle, I.Lax, A. Ottolenghi, F. Eriksson, A. Liedberg, P.Lind, L.E.Rutqvist, “Radioation pneumonits after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model”, *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics,* vol. 46, pp.373-381, 2000.

[3] T. Whelan, et al, “Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer”, *J. Nat. Cancer Institute*, vol. 94, pp. 1143-1150, 2002.

[4] J. Yarnold, et al, “Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomized trial ”, vol.75, pp. 9-17, 2005.

[5] W.Sheley, et al, “A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients”, *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics,* vol.47, pp. 1219-1228, 2000.

[6] L. Pillis, A. Radunskaya, “The Dynamic of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study”, *Journal of Theoretical Medicine,* vol.37, pp. 1221-1244, 2003.

[7] R. E Kalman, “Contributions to the Theory of Optimal Control”, *Mexican Mathematics Society Bulletin*, vol. 2, pp. 102-119, 1960.

[8] J. F. Fowler, “The Linear Quadratic Formula and Progress in Fractionated radiotherapy ”, *The British journal of Radiology,* vol. 62, pp. 679-694, 1989.

[9] C. R. CHAGAS, “ Câncer de mama: Iniciação e crescimento tumoral, Formação de metástases e aspectos de interesse clínico”. *Femina*, vol. 24, n. 1, 1996.

[10] E. J. Hall, “Radiobiology for the radiologist”, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[11] G.Steel, Basic clinical radiobiology. 3rd. ed. Hodder Arnold; 2002.

[12] R. G. Dale, Dose Rate effects in targeted radiotherapy, *Phi. Medicine Biology,* vol. 41, pp. 1871-1884, 1996.

[13] R. G. Dale, B. Jones, J.A. Sinclair, “ Dose equivalents of tumor repopulation during radiotherapy: the potential for confusion”, *The British Journal of Radiology*, vol. 73, pp. 892-894, 2000.

[14] M. Guerrero, X. Allen Li, “Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: estimation of radiobiological parameters for treatment planning”. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 3307-3326, 2003.

[15] M. Xiangkui, et al, ‘The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimization problem”, *Radiotherapy and Oncology***,** vol. 68, pp. 181-187, 2003.

[16] T. Kailath. “Linear systems” New York, Prentices-Hall, 1980.

[17] K. Ogata, *Engenharia de controle moderno*, 3RD ed, LTC , Rio de Janeiro, 2000.