

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALPARAÍSO  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
ESCUELA DE INGENIERÍA INFORMÁTICA

**ALGORITMO DE SELECCIÓN DE ÁNGULOS EN  
RADIOTERAPIA PARA EL CÁNCER**

**MAICHOLL ALEXIS GUTIÉRREZ HIDALGO**

INFORME FINAL DEL PROYECTO DE TÍTULO  
PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE  
INGENIERO CIVIL INFORMÁTICA

DICIEMBRE, 2018

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALPARAÍSO  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
ESCUELA DE INGENIERÍA INFORMÁTICA

# ALGORITMO DE SELECCIÓN DE ÁNGULOS EN RADIOTERAPIA PARA EL CÁNCER

MAICHOLL ALEXIS GUTIÉRREZ HIDALGO

Profesor Guía: **Guillermo Cabrera Guerrero**  
Profesor Co-referente: **Wenceslao Palma Muñoz**

Carrera: **Ingeniería Civil en Informática**

DICIEMBRE, 2018

*Dedicado a mi familia y pareja*

*Quienes han caminado a mi lado durante toda esta etapa, presenciando los buenos y malos momentos. Levantandome después de cada caída y celebrando cada meta conseguida.*

*Mi madre Pamela Hidalgo, por el cariño que me has dado, por cada mimo y en especial por la luz que le das a la familia con tu forma de ser única. Mi padre Manuel Gutiérrez, por todas las enseñanzas que me has dado, por el esfuerzo inhumano que has realizado para que a la familia no le falte nada y por seguir mejorando día a día.*

*A mis hermanos Daríam y Lucas Gutiérrez Hidalgo, por acompañarme siempre y hacerme feliz día a día viendo que crecen como personas íntegras y de bien.*

*A mi pareja Katherine Alday, por apoyarme en mis momentos difíciles, por avanzar cada día junto a mí en nuestros sueños y por esa confianza incondicional que compartimos.*

*A mis amigos por unirse a mi vida y compartir conmigo cada paso de ella, por las risas y por los lazos generados, los cuales estoy seguro que perdurarán.*

*A mis maestros, por la enseñanza recibida que me ha permitido llegar a esta instancia.*

# Índice

	Página
Glosario de Términos	III
Lista de Abreviaturas o Siglas	IV
Lista de Símbolos	V
Índice de figuras	VI
Índice de cuadros	VII
Resumen	VIII
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2 Objetivos Generales y Específicos</b>	<b>3</b>
2.1 Objetivo General . . . . .	3
2.2 Objetivos Específicos . . . . .	3
<b>3 Marco Teórico</b>	<b>4</b>
<b>4 IMRT: Nociones Generales</b>	<b>6</b>
4.1 Fluence Map Optimization . . . . .	6
4.1.1 Multi Objective . . . . .	8
4.2 Beam Angle Optimization . . . . .	8
4.2.1 Single Objective Variable Neighborhood Search . . . . .	9
4.2.2 Multi Objective Variable Neighborhood Search . . . . .	10
<b>5 Experimentos y Discusión de Resultados</b>	<b>12</b>
5.1 Single Objective . . . . .	12
5.2 Multi Objective . . . . .	15
<b>6 Conclusión</b>	<b>18</b>
<b>Anexos</b>	<b>21</b>
Single Objective Variable Neighborhood Search . . . . .	
Multi Objective Variable Neighborhood Search básico . . . . .	
Multi Objective Variable Neighborhood Search propuesto . . . . .	
Comparación VND-Logístico . . . . .	
Comparación VND-Cuadrático . . . . .	

## Glosario de Términos

Configuración de Ángulos: Cantidad de ángulos finitos con valores entre  $0^\circ$  y  $360^\circ$  desde los cuales se emitirán los haces de radiación en IMRT.

Voxel: El vóxel es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional, usada con el fin de discretizar la zona.

Gy: Gray es una unidad de medida, la cual mide la dosis absorbida procedente radiaciones ionizantes por un determinado material.

Vecindad: Cada uno de los posibles BAC resultantes de realizar un movimiento definido.

## Lista de Abreviaturas o Siglas

- IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy.
- MIP : Mixed Integer Programming.
- BOO :Beam Orientation Optimization.
- BAO :Beam Angle Optimization.
- FMO : Fluence Map Optimization.
- MLC : Multi-Leaf Collimator.
- BAC : Beam Angle Optimization.
- VNS : Variable Neighborhood Search.
- VND : Variable Neighborhood Descent.
- gEUD : generalized Equivalent Uniform Dose.
- NP-Hard : Non-deterministic Polynomial-time Hardness.
- DVH : Dose-Volume Histogram.
- s.a. : sujeto a.

## Lista de Símbolos

- $\in$  :  $A \in B$ , A Pertenece a B.
- $\leftarrow$  :  $A \leftarrow B$ , B Implica A.
- $\cup$  :  $A \cup B$ , A Unido con B.
- $\mathbb{R}_{\geq 0}^*$  : Reales mayores o iguales a cero.
- $\infty$  : Infinito.
- $\pm$  : Más y menos.

## Índice de figuras

1	Vecindad 1 . . . . .	9
2	Vecindad 2 . . . . .	10
3	Mejor valor alcanzado por el VND para cada una de las 14 instancias ocupando la función logística. . . . .	13
4	Comparación de las 14 instancias a través de las iteraciones ocupando la función logística. . . . .	14
5	Mejor valor alcanzado por el VND para cada una de las 14 instancias ocupando la función logística. . . . .	15
6	Comparación de las 14 instancias a través de las iteraciones ocupando la función Cuadrática. . . . .	16
7	DVH VND-ND logística . . . . .	17
8	DVH dosimétrica . . . . .	17
9	Comparación función objetivo VND-Logístico . . . . .	
10	Comparación función objetivo VND-Logístico . . . . .	
11	Comparación función objetivo VND-Cuadrático . . . . .	
12	Comparación función objetivo VND-Cuadrático . . . . .	



## Índice de cuadros

1	Parámetros utilizados para FMO . . . . .	12
2	BACs iniciales . . . . .	12
3	Mejores resultados VND-ND dosimétrica BAC inicial 20-90-160-230-300 . . . . .	14
4	Mejores resultados VND-ND logística BAC 5-75-145-215-285 . . . . .	15
5	VND MO . . . . .	16

## Resumen

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en Inglés) es una de las técnicas más comunes en las terapias de radiación para tratar el cáncer. El primer problema con IMRT es encontrar la mejor posible combinación de ángulos del haz para que podamos entregar un plan de tratamiento clínicamente aceptable a el paciente. Este problema, también es conocido como el problema de Optimización de ángulos del haz (BAO por sus siglas en Inglés), es muy difícil de resolver y, por lo tanto, diferentes estrategias que combinan heurística y programación matemática han sido propuestas en la literatura. En este artículo, proponemos combinar un algoritmo de búsqueda de vecindad variable (VNS) simple pero eficiente con una estrategia de punto interior para (aproximadamente) resolver el problema de BAO. Aplicamos nuestro algoritmo híbrido en un caso de próstata y comparamos los resultados obtenidos con los obtenidos por un algoritmo de búsqueda local previamente propuesto. Los resultados muestran que el VNS puede encontrar configuraciones de ángulos de haz que son bastante competitivos con respecto a los encontrados por el algoritmo de búsqueda local.

**Palabras Clave:** búsqueda de vecindad variable, radioterapia de intensidad modulada, optimización del ángulo del haz.

## Abstract

Intensity modulated radiation therapy (IMRT) is one of the most common techniques in radiation therapy for cancer treatment. One first problem within IMRT is to find the best possible combination of beam angles so we can deliver a clinically acceptable treatment plan to the patient. This problem, also known as the Beam Angle Optimization (BAO) problem, is very hard to solve and, thus, different strategies combining heuristics and mathematical programming have been proposed in the literature. In this paper, we propose to combine a simple yet efficient variable neighborhood search (VNS) algorithm with an interior point strategy to (approximately) solve the BAO problem. We apply our hybrid algorithm on a prostate case and compare the obtained results to those obtained by a previously proposed local search algorithm. Results show that the VNS is able to find beam angles configurations that are quite competitive w.r.t. those found by the local search algorithm.

**Keywords:** variable neighborhood search, intensity modulated radiation therapy, beam angle optimization.

# 1. Introducción

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) es una de las técnicas más usadas en la actualidad en radioterapia para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. El principal objetivo en IMRT es obtener un tratamiento o *plan* que permita eliminar las células cancerígenas del tumor y, al mismo tiempo, dañe lo menos posible a los *órganos en riesgo* (OAR por sus siglas en inglés) que se encuentran alrededor del tumor. Para conseguir esto se debe, primero, identificar un set de ángulos de radiación (o *beam angles*) que, en conjunto, permitan irradiar el tumor de acuerdo a la prescripción médica.

El problema de identificar el mejor conjunto de ángulos (BAC por sus siglas en inglés) es conocido como BAO, por sus siglas en inglés. Una vez que se ha seleccionado el BAC desde donde se irradiará al paciente, el plan debe ser calculado, mientras que el de encontrar el mejor plan para un BAC pre-determinado es conocido como FMO, por sus siglas en inglés. Es claro que la calidad de la solución al problema de FMO depende, en gran medida, de la calidad de los ángulos seleccionados en el BAC. En este trabajo, nos concentraremos en resolver el problema BAO. Es importante notar que para determinar que tan bueno es un BAC, es necesario resolver el FMO asociado a ese BAC. Luego, la calidad de un BAC estará determinada por la del plan que es posible obtener para dicho BAC. Así mismo, un BAC  $\mathcal{A}$  será mejor que otro BAC  $\mathcal{B}$  si el plan que se obtiene al resolver el FMO para  $\mathcal{A}$  es mejor que el plan que se obtiene al resolver el FMO para  $\mathcal{B}$ .

El problema de seleccionar la mejor combinación de ángulos ha sido catalogado como un problema difícil de resolver dada la gran cantidad de combinaciones de ángulos que es posible generar incluso para casos relativamente simples con pocos ángulos de radiación. Por esta razón, es comúnmente aceptado que la selección del BAC sea hecha por los médicos de manera manual en un proceso de *prueba y error* en donde distintas configuraciones de ángulos son evaluadas hasta dar con aquella que, según la experiencia de los médicos, satisface los requerimientos clínicos establecidos por ellos mismos o sus instituciones. Durante los últimos 10 o 20 años, un sin número de estrategias alternativas que intentan automatizar la búsqueda de BACs de buena calidad han sido propuestos en la literatura y, en algunos casos, han sido integrados en las suites comerciales del equipamiento médico. Desafortunadamente, dada la gran cantidad de combinaciones de ángulos existente, se hace imposible evaluarlas todas, incluso para técnicas automatizadas. Esta situación ha dado pie a que una gran cantidad de técnicas incompletas o *heurísticas* hayan sido propuestas en la literatura. A continuación, se presenta un breve resumen de los principales artículos de la literatura, con un sesgo hacia las técnicas basadas en vecindario, dado que es este tipo de técnicas la que se usa en nuestro estudio.

En [5], los autores proponen utilizar una búsqueda local descendiente para buscar en el espacio de los ángulos mientras que se utiliza un algoritmo exacto de punto interior para resolver el FMO asociado a cada BAC. Los autores en [1] también proponen utilizar búsqueda local a través de movimientos de intercambio. En [24] se propone usar MIP y un algoritmo de descarte de ángulos con el fin reducir el espacio de búsqueda. En [10] los autores proponen una nueva estrategia de búsqueda local, llamada *next descent*, la cual permite acelerar la convergencia respecto de otras estrategias locales sin perder calidad en los planes obtenidos. En [9] los autores comparan *next descent* con Tabu Search concluyendo que Tabu Search obtiene mejores planes pero tarda mas tiempo en converger. Los autores en [19] proponen usar Simulated Annealing, mientras que [11] propone usar un algoritmo genético. Los algoritmos de colonias de hormigas también han sido propuestos en [16] para acelerar la convergencia en la búsqueda.

Respecto del problema del FMO, la técnica utilizada en general dependerá del tipo de función objetivo que se considere. Por un lado tenemos las llamadas *funciones biológicas* que por lo general son funciones complejas desde el punto de vista matemático (normalmente no-lineales) y con un gran número de parámetros y, por otro lado, tenemos las llamadas *funciones dosimétricas* que por lo general son más sencillas de optimizar (normalmente lineales o cuadráticas). En general podemos observar que la gran mayoría de los trabajos enfocados en el FMO tienden a usar funciones dosimétricas (por ejemplo [3, 4, 19, 25]) mientras que podemos encontrar algunos trabajos que usan funciones biológicas [5, 8–10, 15]. En este trabajo consideraremos una función dosimétrica de tipo cuadrática, la cual se revisará en detalle en la próxima sección.

## 2. Objetivos Generales y Específicos

Se plantean con tal guiar la investigación un objetivo general y objetivos específicos.

### 2.1. Objetivo General

Resolver el Beam Angle Optimization (BAO) obteniendo soluciones en un tiempo prudente y con resultados clínicamente aceptables.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Plantear un nuevo modelo en base a una función dosimétrica.
- Implementar el modelo mencionado en lenguaje AMPL.
- Comparar los resultados obtenidos FMO, contrastando los obtenidos con una función de tipo biológica.
- Comunicar el modelo con la metaheurística Variable neighborhood search (VNS) previamente hecho.
- Experimentar y evaluar los resultados para la optimización de la solución.
- Extender VNS a una versión multiobjetivo. Comparar los resultados obtenidos del MO-VNS.

### 3. Marco Teórico

Una de las formas de seleccionar los ángulos, en los cuales se aplicará el tratamiento de IMRT es mediante la elección de ángulos manualmente por parte del médico a cargo, en donde el tratamiento ofrecido podría variar en calidad dependiendo del equipo médico responsable. Siendo posible que el tratamiento efectuado genere dificultades en las áreas aledañas a la zona afectada o que no sea posible deshacerse del tumor.

Para mejorar este procedimiento, diversos investigadores han generado conocimiento explorando el problema de generar un buen tratamiento para IMRT por medio de modelos matemáticos, como se refieren en [22] durante el año 2000, por la gran dificultad de examinar las combinaciones de ángulos posibles con tal de prestar un plan clínicamente aceptable. Donde ha optado por una técnica de filtered backprojection, contrastandolo con la estrategia de simulated annealing algorithm, al igual que [19] en el año 2015. Esta investigación incorpora una estrategia ampliamente utilizada en la literatura, que consta en dividir la búsqueda del mejor tratamiento, en tres sub-problemas de complejidad menor, donde uno de los primeros acercamientos es [1], donde se presenta la combinación de dos subproblemas para crear un procedimiento en IMRT. Aplicando una búsqueda local para resolver el BOO y un modelo matemático para el FMO.

Lo anterior a pesar de prestar una novedosa herramienta, para el tratamiento del cáncer, no logró ser una solución definitiva, por la naturaleza del problema. Dando pie a que se realicen más averiguaciones, siendo una de las más relevantes para esta investigación [7], ya que la mira central de este análisis estará puesta en la resolución del BAO, es necesario buscar un punto de partida coherente, además de conocer un amplio espectro de técnicas y herramientas usadas en la literatura para resolver este problema, siendo una de las referencias principales con respecto a la resolución de la versión Mono-Objective de este problema por su enfoque similar a esta investigación. Utilizaremos la búsqueda local Steepest Descent propuesta en un trabajo anterior de ellos, [10], por su comportamiento similar entre cada prueba, evitando la aleatoriedad a diferencia de next descent y tabu search también comparados.

Mientras en [7] utilizaban esas técnicas para la resolución del BAO, [24] propone una búsqueda “neighbor cuts”, la cual utiliza un entorno coplanar con diferencias de ángulos de  $5^\circ$  entre cada uno por su baja variación en cambios pequeños. Por otro lado [11] presenta un algoritmo genético para la resolución del BAO, además de ser realizado por unos de los precursores de la búsqueda de un tratamiento para el IMRT, mediante la separación de distintos subproblemas: BAO, FMO y MLC. Por la aceptación en la literatura y correcta lógica presentada por estos subproblemas, serán la estrategia utilizada para la obtención del tratamiento de IMRT.

Los subproblemas nombrados anteriormente presentan una dificultad diferente asociadas a cada uno de ellos, por esto, en la presente investigación no se abordará el subproblema del MLC, ya que en comparación con FMO y BAO, es de menor prioridad, porque su solución no está directamente involucrada en cuanto se debe irradiar, sino en como se aplicará la solución obtenida mediante el BAO, es decir, adecua el tratamiento en múltiples sesiones. Por otro lado los otros subproblemas necesitan un tiempo de resolución mayor y un cuidado en su modelado, pues un fallo podría significar en un riesgo para el paciente.

La literatura aborda el BAO comunmente utilizando metaheurísticas, donde generalmente se realiza un único movimiento durante su búsqueda, lo cual podría significar en que el resultado obtenido no sea el óptimo global o que el movimiento utilizado se acerque muy lentamente a la solución. Para solucionar este problema se han estudiado investigaciones como [13, 14, 18], VNS nos permite mezclar distintos movimientos de vecindad, permitiéndonos explorar y explotar, lo que nos da la oportunidad de encontrar un óptimo más rápidamente y nos la posibilidad de no quedar en un óptimo local.

Por otra parte la técnica del BAO necesita la resolución del FMO a través de un modelo matemático, la técnica utilizada en general dependerá del tipo de función objetivo que se considere. Comúnmente es utilizada en la literatura la función biológica, que por lo general es una función compleja desde el punto de vista matemático (normalmente no-lineales) y con un gran número de parámetros, propuesta en [20], en el año 1997, la función gEUD permite en base a las dosis administradas obtener resultados competentes. Utilizada en diversas investigaciones, tales como [5, 8–10, 15], aplicando pequeñas variaciones en la función objetivo, restricciones del modelo y en sus parámetros asociados, sirviendo como base para esta investigación.

Como desventaja de este modelo se puede notar la cantidad de parámetros necesarios para utilizarlo, su modelo comúnmente no-lineal, dado esto se ha buscado un modelo que pueda entregar similares o mejores resultados en menos tiempo. En 2006 [4] propucieron el uso de las dosis esperada que sea recibida por OARs y PTV, contrastada con las realmente recibidas. Estas funciones son llamadas funciones dosimétricas que por lo general son mas sencillas de optimizar (normalmente lineales o cuadráticas). Enconramos diversos investigadores que utilizan este modelo, (por ejemplo [3, 4, 19, 25]), variando sus restricciones y función objetivo. En este trabajo consideraremos una función dosimétrica de tipo cuadrática, la cual se revisará en detalle en la próxima sección.

## 4. IMRT: Nociones Generales

En IMRT, cada 33rgano se discretiza en sub-vol33menes llamados *voxels*, donde la cantidad de radiaci33n o *dos* depositada en cada voxel  $j$  de la regi33n  $r$  (tumor u 33rgano en riesgo) por el plan  $x$  se denota por  $d_j^r(x)$  y cada 33ngulo  $\mathcal{A} \in \mathcal{A}$  con  $b = 1, \dots, N$  y  $N$  el n33mero total de 33ngulos en el BAC  $\mathcal{A}$  es discretizado en *haces*. Para calcular  $d_j^r(x)$  se utiliza la siguiente ecuaci33n:

$$d_j^r(x) = \sum_{i=1}^n A_{ji}^r x_i \forall j = 1, 2, \dots, m^r, \quad (1)$$

donde  $A_{ji}^r$  es la matriz de intensidad y define la tasa a la que la radiaci33n del  $i$ -33simo haz se deposita en el  $j$ -33simo voxel en la regi33n  $r$  y  $r \in R = O_1, \dots, O_Q, T$  donde el tumor est33 indexado por  $r = T$  y los 33rganos en riesgo por  $r = O_q$  con  $q = 1, \dots, Q$ . El par33metro  $m^r$  corresponde al n33mero de voxels de la regi33n  $r$ . Para mayor informaci33n sobre la notaci33n usada en este paper, referirse a [5].

Luego de comprobar que el modelo propuesto puede resolver el problema Single Objective, se abordar33 desde un punto de vista Multi Objetivo, ya que esta visi33n nos permite presentar a los m33dicos o especialistas, una cantidad de soluciones, las cuales, son incomparables. Estas soluciones son conocidas como frente de pareto y permitir33n una elecci33n m33s precisa dependiendo de la condici33n del paciente. El frente de pareto se puede representar como una cantidad finita de sample points [6] en cada BAC localmente 33ptimo obtenido a trav33s de la resoluci33n del Single Objective, puede ser representado en el espacio en base a sus funciones objetivos del MO-FMO. Donde no necesariamente el BAC 33ptimo obtenido en Single Objective ser33 el mejor para el tratamiento, sino se tendr33n una cantidad de BAC los cuales sobresalgan en algunas de sus funciones objetivos, con tal que un experto pueda determinar el indicado.

A continuaci33n se presentan, de manera formal, los dos problemas de optimizaci33n que se consideran en este trabajo.

### 4.1. Fluence Map Optimization

Este problema puede ser modelado de la siguiente manera: Sea  $z(x) : \mathcal{X}(\mathcal{A}) \leftarrow \mathbb{R}_{\geq 0}^* := \{v \in \mathbb{R} : v \geq 0\} \cup \{\infty\}$  la funci33n objetivo del problema FMO, donde el vector  $x \in \mathbb{R}^n$ , representa el plan a optimizar y los elementos  $x_i \in x$  representa la cantidad de radiaci33n que ser33 depositada por el  $i$ -33simo haz del BAC  $\mathcal{A}$ . Aqu33,  $n$  es la cantidad total de haces en el BAC  $\mathcal{A}$ , esto es  $i = \{1, \dots, n\}$ . El objetivo es minimizar  $z(x)$  para una BAC en particular.

En este estudio se consideraran dos funciones objetivos distintas, de manera de evaluar el desempe33o del algoritmo propuesto bajo ambas funciones. La primera funci33n objetivo corresponde a una funci33n objetivo de tipo dosim33trica, basada en la funci33n del error cuadr33tico, para resolver el FMO. Esta funci33n objetivo se presenta en la Ecuaci33n (2)

$$\min_{x \in \mathcal{X}(\mathcal{A})} z_{quad}(x) = \sum_{q=O_1}^{O_Q} \left( \frac{1}{m^q} \sum_{j=1}^{m^q} e_j^q \right) + \frac{1}{m^T} \sum_{j=1}^{m^T} e_j^T \quad (2)$$

La Ecuaci33n (2) representa la suma de las penalizaciones  $e_j^r$ , que representan el error cuadr33tico para el  $j$ -33simo voxel entre la dosis real y la prescrita por el m33dico (ideal). Para regiones



diferentes al tumor, este error ( $e_j^q$ ) se calcula como

$$e_j^q = \begin{cases} (d_j^q(x) - D^q)^2, & \text{si } d_j^q \geq D^q \\ 0, & \text{sino} \end{cases}, \quad (3)$$

donde  $D^q$  es la dosis máxima prescrita para la  $q$ -ésima región, mientras que para el tumor la penalización  $e_j^T$  se calcula como

$$e_j^T = \begin{cases} (d_j^T - D^T)^2, & \text{si } d_j^T \leq D^T \\ 0, & \text{sino} \end{cases} \quad (4)$$

La segunda función objetivo que consideraremos en este estudio es una función del tipo *biológica*, originalmente propuesta en [23], que ha sido ocupada en una serie de trabajos en el área [5, 8–10, 21]. Esta función es conocida como *logística*

$$\begin{aligned} \min_{x \in \mathcal{X}(\mathcal{A})} \quad & z_{\log}(x) = -\sum_{q=1}^Q \ln U(x; O_q, \nu_{O_q}, eud_0^{O_q}) \\ \text{s.t.} \quad & gEUD^T(x) \geq eud_0^T \end{aligned} \quad (5)$$

donde

$$U(x; O_q, \nu_{O_q}, eud_0^{O_q}) = \left( 1 + \left( \frac{gEUD^{O_q}(x)}{eud_0^{O_q}} \right)^{\nu_{O_q}} \right)^{-1}. \quad (6)$$

En la Ecuación (6), los parámetros  $eud_0^T$  y  $eud_0^{O_q}$  corresponden a el valor del  $gEUD$  prescrito para el tumor y los órganos en riesgo, respectivamente. El parámetro  $\nu_{O_q} > 0$  representa la importancia del  $q$ -ésimo órgano en riesgo y  $gEUD^r$  corresponde al valor de la *dosis equivalente generalizada uniforme* (gEUD por sus siglas en inglés) de la región  $r$ . La gEUD fue propuesta originalmente en [20] y esta definida como *la dosis biológicamente equivalente que, irradiada de manera uniforme, produciría la misma respuesta que la dosis no-uniforme que se aplica en la realidad* [20]. La expresión matemática para el gEUD se presenta en la Ecuación (7).

$$gEUD^r(x) = \left( \frac{1}{m^r} \sum_{j=1}^{m^r} (d_j^r)^{a^r} \right)^{\frac{1}{a^r}}, \quad (7)$$

donde  $a^r$  es un parámetro que depende de la región:  $a^r < 0$  para el tumor y  $a^r > 1$  para los órganos en riesgo. Mientras más grande el valor absoluto de  $a^r$ , el valor del gEUD se vuelve más sensible a los valores extremos.

Como se menciona en [5], cuando los parámetros de la función logística en (6) son elegidos “correctamente”, la función es convexa.

Finalmente, podemos presentar el problema del FMO que consideramos en este paper de manera general como

$$\begin{aligned} \text{FMO}(\mathcal{A}) = \quad & \min \quad z(x) \\ \text{s.a.} \quad & x \in \mathcal{X}(\mathcal{A}), \end{aligned} \quad (8)$$

### 4.1.1. Multi Objective

Para la resolución del MO-FMO es necesario comparar cada una de las componentes a ser afectadas, ya que si una mejora otra podría empeorar, para modelar este problema en base a 2, separamos la resolución del FMO de la resolución del BAO, en donde para la resolución del FMO es necesario la utilización de un sample point, aplicando pesos( $w$ ) específicos a cada organo. En este caso para cáncer a la próstata se ocupa 0.5 para el tumor, 0.35 el recto y 0.15 la vejiga.

$$\min_{x \in X(\mathcal{A})} z_{quad}(x) = w_1 [O_Q] \sum_{q=O_1}^{O_Q} \left( \frac{1}{m^q} \sum_{j=1}^{m^q} e_j^q \right) + w_2 \frac{1}{m^T} \sum_{j=1}^{m^T} e_j^T \quad (9)$$

## 4.2. Beam Angle Optimization

El BAO es un problema de optimización combinatorial del tipo NP-Hard, en el que se debe encontrar una combinación de  $N$  ángulos de entre todas las posible combinaciones. Dependiendo del tipo de función objetivo considerada para el FMO, el BAO puede ser catalogado como un problema de optimización entero mixto, entero no-lineal mixto o, simplemente, un problema de programación entera. En nuestro caso, dado que usamos una función objetivo  $z$  que es no-lineal, diremos que el problema a resolver es un problema de optimización no-lineal entero mixto. Por otra parte, dado al gran número de combinaciones posibles, así como también al tiempo que supone evaluar cada BAC (esto es, el tiempo que toma resolver el FMO asociado al BAC), es que para resolver el BAO es necesario utilizar técnicas de búsqueda altamente eficientes, ya que no es posible (en un tiempo aceptable) evaluar un gran número de BACs [22]. Matemáticamente, podemos expresar el problema BAO como

$$\begin{aligned} \min \quad & h(\mathcal{A}) \\ \text{s.a.} \quad & \mathcal{A} \in \mathcal{P}^N, \end{aligned} \quad (10)$$

donde  $h(\mathcal{A}) = \text{FMO}(\mathcal{A})$  y  $\mathcal{P}^N$  es el conjunto de todos los BACs que consideran exactamente  $N$  ángulos.

$$\begin{aligned} \min \quad \text{BAO}(\mathcal{A}) = \quad & \min \begin{cases} ECM^{PTV} \\ ECM^{Recto} \\ ECM^{Vejiga} \end{cases} \\ \text{s.a.} \quad & \mathcal{A} \in \mathcal{P}^N, \end{aligned} \quad (11)$$

Para la resolución del BAO Multi Objective se busca minimizar las funciones asociadas a un BAC en cada órgano, permitiendo mantener soluciones que en terminos de sample point no eran óptimas, pero observando sus funciones objetivo por separado eran mejores que muchas con respecto a alguna función, y a la vez peor con respecto a otra. A pesar de esto podrá haber sido el tratamiento buscado por el especialista, siendo modelado como la referencia [6], aplicado a 11.

### 4.2.1. Single Objective Variable Neighborhood Search

En este estudio se propone la utilización de una búsqueda de vecindad variable (VNS, por sus siglas en inglés), la cual, hasta donde hemos revisado, no ha sido aplicada al problema BAO. VNS es una metaheurística que trabaja especialmente bien en espacios discretos [13]. En VNS, se realiza una búsqueda local para un primer vecindario hasta deja de obtener mejoras en la solución actual, para luego aplicar un cambio de vecindad [18]. Existen múltiples variaciones de esta metaheurística, las cuales buscan satisfacer diferentes tipos de problemas. En nuestro caso, se ha decidido utilizar la versión de VNS Descendente (VND, por sus siglas en inglés) [14].

Una característica distintiva de VND es que permite la exploración de los ángulos mientras se obtengan mejores resultados del FMO, una vez que deja de encontrar mejores soluciones, realiza un cambio de vecindad de manera de favorecer la exploración del espacio. Para este trabajo, hemos considerado dos vecindades: la primera corresponde a una variación de  $\pm 5^\circ$  en cada ángulo  $\mathcal{A}_i$ , favoreciendo la explotación del espacio inmediato al BAC  $\mathcal{A}$ . Este movimiento de vecindad genera un vecindario que consta de 10 vecinos como se muestra en la Figura 1.

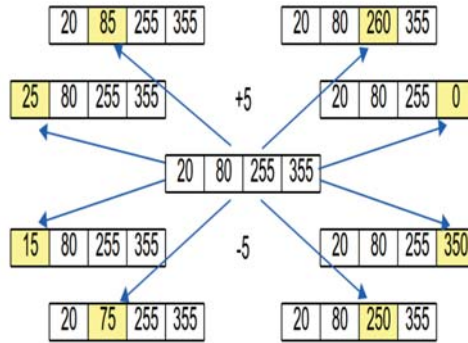


Figura 1: Vecindad 1

El segundo vecindario está definido como un cambio de un ángulo en el BAC original, teniendo cuidado de no repetir ninguno de los otros 4 ángulos que permanecen en el BAC original. Este movimiento provoca una variación mayor en el BAC, lo que favorece la capacidad de exploración del algoritmo. De hecho, el número de vecinos que es posible generar al aplicar este movimiento de vecindad es considerablemente más grande que el anterior:  $N \times (K - N)$ , donde  $N$  corresponde al número de ángulos de nuestro BAC y  $K$  corresponde al número de ángulos desde donde se puede irradiar (72 en nuestro caso). Dado que el tiempo de evaluación de cada BAC no es despreciable, no es posible evaluar todo el vecindario. Por este motivo, en este trabajo consideramos, nuevamente, un tamaño de vecindad 10 y los ángulos a ser incorporados al BAC son seleccionados de manera aleatoria, como se muestra en la Figura 2.

El VND necesita 2 o más vecindades, en este paper se utilizara primero la vecindad de la figura 2 y luego la vecindad de la figura 1 (línea 2 en el algoritmo 1), ubicado en Anexos, se comenzará con un BAC inicial ( $\mathcal{A}^0$ ), el cual puede ser generado aleatoriamente o ser provisto por el planificador de tratamientos (líneas 5 y 6 en el algoritmo 1). Este BAC inicial es etiquetado como BAC actual,  $\mathcal{A}$  (línea 8 en el algoritmo). Se ha empleado una estrategia Next descent, en la cual no necesariamente es generado el vecindario completo de la solución actual,  $\mathcal{A}$ , por lo que no siempre se obtendrá la mejor solución de la vecindad, con la posibilidad de obtener resultados competitivos en un menor tiempo, ya que el algoritmo busca el primer vecino que es mejor que la solución actual ( $\mathcal{A}'$ , línea 12 a 20 en el algoritmo 1). Si el BAC  $\mathcal{A}'$  es mejor que el

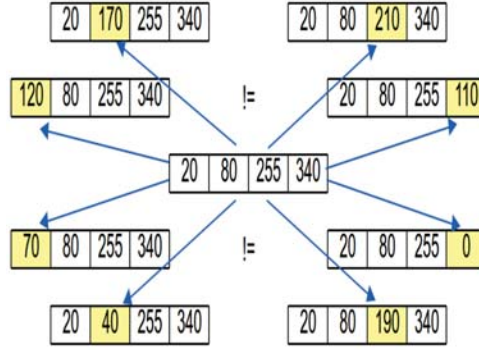


Figura 2: Vecindad 2

actual BAC  $\mathcal{A}$ , entonces el algoritmo se moverá al BAC  $\mathcal{A}'$  y se establece en cero las iteraciones sin mejoras para controlar el término del VND (línea 21 a 23), si el BAC  $\mathcal{A}'$  no es mejor que el BAC  $\mathcal{A}$  se cambia de vecindario y el óptimo local  $\mathcal{A}^*$  será el BAC actual  $\mathcal{A}$  (línea 26 y 27 en el algoritmo 1). Si luego de obtener el óptimo local se han explorado todas las vecindades, se establece la próxima vecindad  $k$  en cero y se aumenta uno a las iteraciones sin mejora (línea 30 a 32). Todo esto se repite hasta que las iteraciones sin mejora se llegue al máximo de iteraciones sin mejora establecido previamente (línea 9 al 34 en el algoritmo 1).

A modo de benchmark, se utilizarán un algoritmos de búsqueda local llamados VND combinado con Next Descent (para más detalles sobre Next Descent aplicado en IMRT ver [5, 9, 10]).

#### 4.2.2. Multi Objective Variable Neighborhood Search

Dado a que estamos frente a una metaheurística prácticamente nueva, la información encontrada es reducida con respecto a la versión Multi Objective de esta, encontramos [2], [12] y [17], dado a su similitud recreé la versión básica propuesta por [17] y luego adapté la versión previamente realizada Single Objective VNS con tal que bajo la misma lógica funcionara en un espacio Multi Objective. Donde en el Algoritmo 2 dispuesto en Anexos comienza generando una cola de BACs la cual comenzará con el BAC inicial, en la línea 6 se elige aleatoriamente uno de las vecindades a utilizar. Desde 7 a 17 se repetirá hasta que no se necesite visitar mas BACs, dentro de este ciclo en 8 se generan los vecinos de los BACs no visitados, y al generar vecinos estos BACs se establecen como visitados, y se resuelve su problemas FMO asociado en la línea 9, luego se agregan todos los vecinos a la cola y se revisa la dominancia, en caso de existir un BAC dominado este se elimina en la línea 14.

La principal diferencia de este modelo comparado con el propuesto es que los vecindarios no se elegirán aleatoriamente, sino que se elegirán secuencialmente y si todos los vecindarios no encuentran mejores soluciones, este suma un contador con el cual terminará al llegar a 2. Todo esto para asegurar una exploración y explotación durante sus iteraciones. El pseudocódigo asociado se encuentra en el Anexo, asociado al algoritmo 3. Este se inicializa de la misma manera, agregando una nueva variable en la línea 3, luego con respecto a la versión básica presenta un cambio en las líneas 19 a 24 donde después de analizar los dominados, se revisa si existen no visitados, si la respuesta es afirmativa se reinician los contadores de veces sin mejora, en el caso contrario se suma uno al contador de vecindad en la línea 20, luego de este ciclo se revisa si ya se recorrieron todas las vecindades, si es afirmativo se aumenta uno el contador de veces sin mejora

en líneas 26 a 29.

## 5. Experimentos y Discusión de Resultados

Para la realización de los experimentos se ocupó un notebook con procesador i7 6700HQ de 2.70GHz y 8GB de RAM. La Tabla 1 muestra los valores de los parámetros usados en los experimentos.

Tabla 1: Parámetros utilizados para FMO

r	$eud_0^r$	$a^r$	$v_r$
Tumor	76	-10	12
Recto	60	8	8
Vejiga	65	2	5

### 5.1. Single Objective

Como cualquier otra búsqueda local, nuestro algoritmo VND versión next descent requiere de una BAC aleatorio, o BAC, inicial. La Tabla 2 muestra los 14 BACs iniciales que se consideraron en los experimentos. Como se puede observar, los ángulos de estos BACs son equidistantes, algo muy común en la práctica clínica.

Tabla 2: BACs iniciales

BAC	$\mathcal{A}_1$	$\mathcal{A}_2$	$\mathcal{A}_3$	$\mathcal{A}_4$	$\mathcal{A}_5$
1	0	70	140	210	280
2	5	75	145	215	285
3	10	80	150	220	290
4	15	85	155	225	295
5	20	90	160	230	300
6	25	95	165	235	305
7	30	100	170	240	310
8	35	105	175	245	315
9	40	110	180	250	320
10	45	115	185	255	325
11	50	120	190	260	330
12	55	125	195	265	335
13	60	130	200	270	340
14	65	135	205	275	345

Como se mencionó anteriormente se contrastarán los resultados obtenidos por el VND usando ambos modelos, el modelo logístico y el modelo dosimétrico. La Figura 3 muestra los resultados obtenidos por el VND-ND para la función logística.

Como es posible observar, el resultado obtenido por el VND varía según el BAC inicial utilizado. Esto está en línea con la idea de que este problema es altamente no lineal con (posiblemente) muchos óptimos locales. Adicionalmente de la Figura 4 (revisar anexo para mayor detalle) se puede apreciar en cada instancia las etapas de exploración y explotación realizadas por el algoritmo propuesto. Mientras que la Figura 5 muestra los resultados obtenidos por el VND para la función dosimétrica.

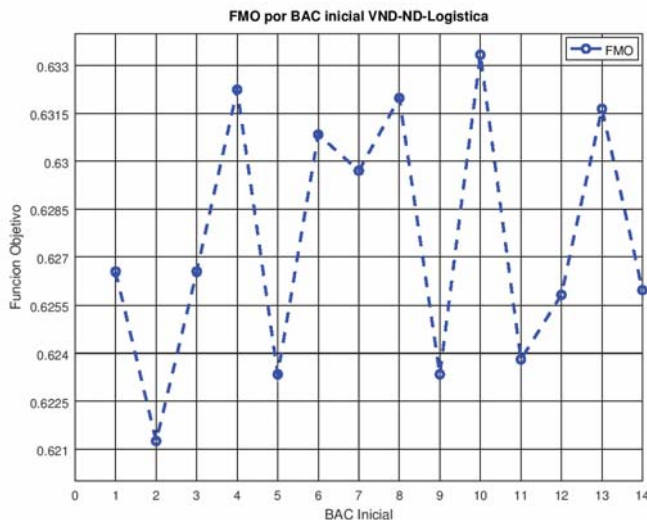


Figura 3: Mejor valor alcanzado por el VND para cada una de las 14 instancias ocupando la función logística.

Tal como para la función logística, el VND converge a óptimos locales distintos según el BAC inicial utilizado. Nuevamente, esto puede explicarse por el alto número de óptimos locales que tiene el problema. Esto se da aún cuando los puntos iniciales sean “ceranos”, como en este caso. Tal como en el caso de la función logística, se presenta en la Figura 6(revisar anexo para mayor detalle) se puede apreciar en cada instancia las etapas de exploración y explotación realizadas por el algoritmo propuesto.

Es claro que no es posible comparar los resultados usando ambos modelos (logístico y dosimétrico) mirando el valor de las funciones objetivo, ya que éstas no son comparables. De hecho tampoco tienen un significado clínico. Por lo anterior, es que nos concentraremos en una herramienta clínica, llamada *histograma dosis-volumen* o DVH por sus siglas en inglés, el cual nos indica, de manera gráfica, la porción del volumen (como %) para un nivel determinado de radiación (en Grays [Gy]).

Estos DVH muestran que cuando se lleve el 50% del volumen la función logística habría irradiado cerca de 18Gy a la vejiga, cerca de 33Gy al recto y cerca de 82Gy al tumor, mientras que la función dosimétrica con el mismo volumen habría irradiado cerca de 24Gy al recto y 35Gy a la vejiga, mientras que al tumor cerca de 74Gy. Es claro que, para el ejemplo mostrado, la función dosimétrica obtiene una mejor distribución de la radiación en el tumor (evitando zonas con muy alta/baja radiación), sin embargo esto es a costo de irradiar más los órganos en riesgo. Por ejemplo, podemos observar que la función dosimétrica para el 5% el volumen el nivel de radiación es cerca de 72Gy en ambos órganos en riesgo, mientras que la función logística irradia el recto en 75Gy y la vejiga 84Gy. Si bien a partir de estos resultados no es posible establecer que un modelo sea mejor que otro, se debe tener en cuenta el comportamiento de dichos modelos al momento de elegir cual de ellos usar. Afortunadamente, la elección del modelo no es una limitante para el algoritmo VND presentado en este trabajo.

Las tablas 3 y 4 muestran como el algoritmo converge hasta el óptimo local. Se puede apre-

### COMPARACIÓN FO VND-LOGISTICO

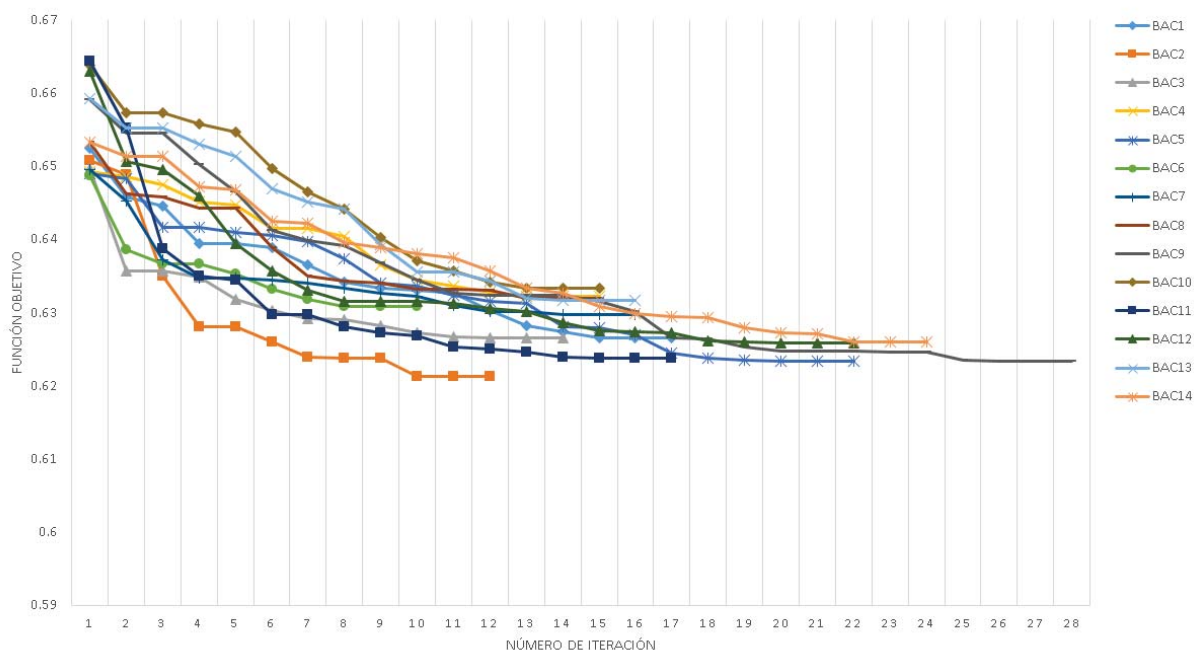


Figura 4: Comparación de las 14 instancias a través de las iteraciones ocupando la función logística.

ciar la progresión de la minimización de la función objetivo, notando que la minimización de la función objetivo no se traduce, necesariamente, en la disminución de los gEUDs asociados a los órganos en riesgo.

Tabla 3: Mejores resultados VND-ND dosimetrica BAC inicial 20-90-160-230-300

BAC	$h(t)$	PTV	Recto	Vejiga
20-90-160-230-300	43.94	70.3358	57.2907	43.6086
20-60-90-230-300	43.92	70.3413	57.251	44.6495
60-90-175-230-300	43.46	70.4004	57.2052	44.5692
60-90-175-230-305	43.44	70.3892	57.2182	44.4181
60-90-180-230-305	43.43	70.3751	57.2125	44.4706
60-95-180-230-305	43.33	70.4009	57.1865	44.468
65-95-180-230-305	43.22	70.4273	57.1661	44.51
70-95-180-230-305	43.19	70.4469	57.1648	44.4864
70-95-180-235-305	43.17	70.4491	57.1696	44.5743
70-95-180-240-305	43.12	70.4697	57.2011	44.686
70-100-180-240-305	43.08	70.48	57.2008	44.6906
70-100-180-245-305	43.08	70.4845	57.2205	44.823
70-100-180-250-305	42.96	70.4996	57.1527	44.7441

De la Tabla 4 podemos decir, además, que que al disminuir la función objetivo la irradiación al tumor aumenta, pero a costas de irradiar un más los OARs. Este es el comportamiento habi-



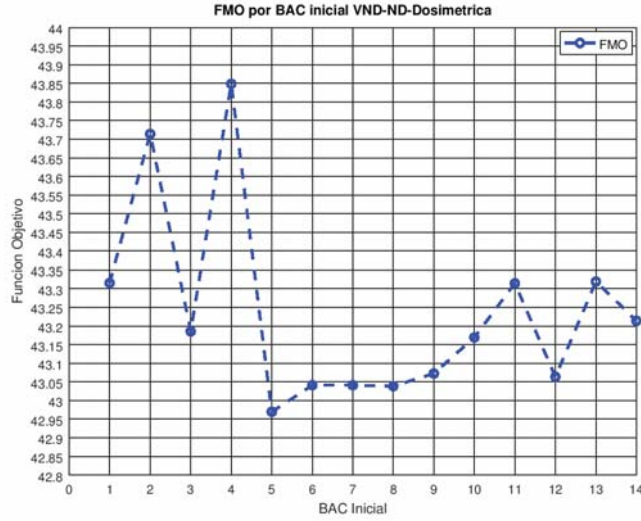


Figura 5: Mejor valor alcanzado por el VND para cada una de las 14 instancias ocupando la función logística.

tual en este problema, dado el compromiso que existe entre las distintas zonas a irradiar. Este compromiso entre dichas regiones es el que permite modelar este problema como multi-objetivo.

Tabla 4: Mejores resultados VND-ND logística BAC 5-75-145-215-285

BAC	$h(t)$	PTV	Recto	Vejiga
5-75-145-215-285	0.650	76.0	57.6185	41.9911
75-145-215-285-350	0.648	76.0	57.6013	41.9043
75-145-215-285-305	0.635	76.0	57.4509	41.4758
145-215-260-285-305	0.628	76.0	57.3333	41.4557
150-215-260-285-305	0.625	76.0	57.3111	41.3841
150-215-260-280-305	0.623	76.0	57.2763	41.3717
150-215-260-275-300	0.623	76.0	57.2708	41.3915
150-215-255-275-300	0.621	76.0	57.2352	41.3498

## 5.2. Multi Objective

Al igual que la versión Single Objective del problema, nuestro algoritmo VND-MO requiere de una BAC aleatorio, o BAC, inicial. La Tabla 2 muestra los 14 BACs iniciales que se consideraron en los experimentos. Como se puede observar, los ángulos de estos BACs son equidistantes, algo muy común en la práctica clínica.

. Se ha iniciado en el BAC asociado a la salida del VND con BAC 1, 35 - 175 - 255 - 280 - 305, el experimento no pudo concretarse ya que se cancelo, luego de haber pasado 2232 minutos, consiguiendo el siguiente resumen de la tabla 5.

Con tal de obtener resultados más rápido se ha planteado el uso de un epsilon que relaje la búsqueda de puntos no dominados con tal de si existen muchos punto demasiado juntos estos se espera que no sean representativos.

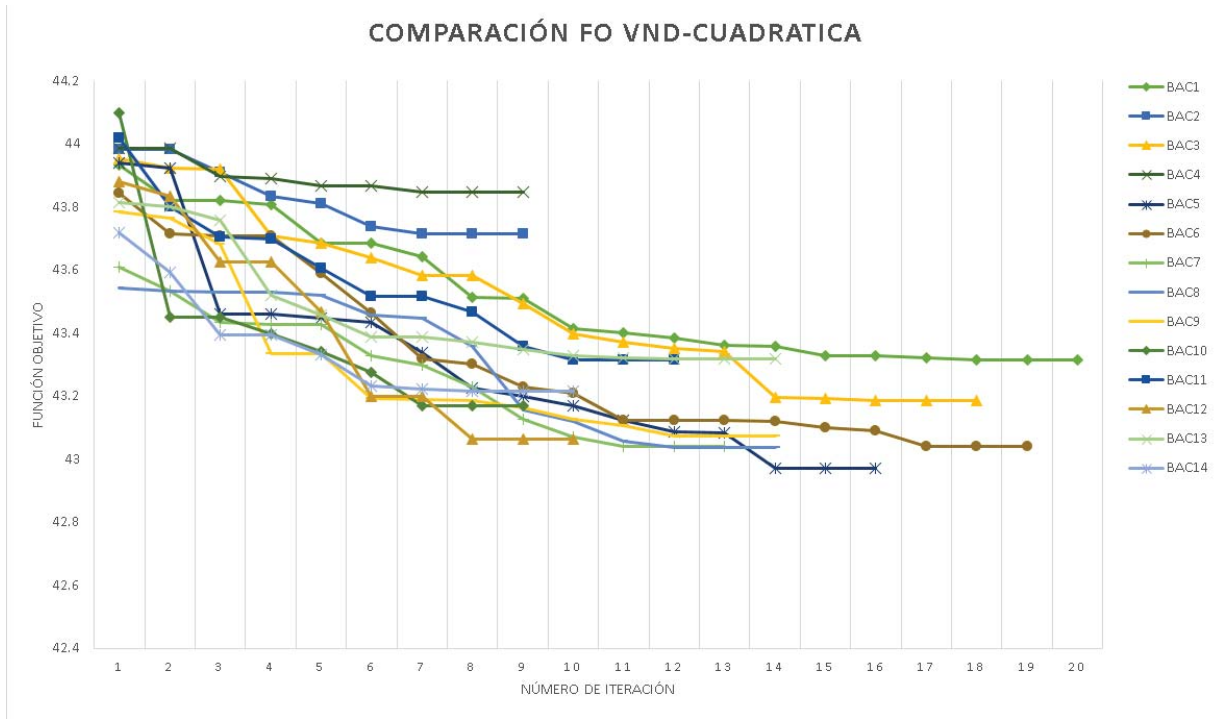


Figura 6: Comparación de las 14 instancias a través de las iteraciones ocupando la función Cuadrática.

Tabla 5: VND MO

Iteración	Visitados	No visitados	Por visitar	Tiempo[s]
1	1	7	6	532
2	7	12	8	2425
3	15	19	9	5136
4	24	32	14	9543
5	38	52	38	16138
6	76	84	60	33427
7	136	92	23	71863
8	159	106	48	85904
9	207	136	74	109125

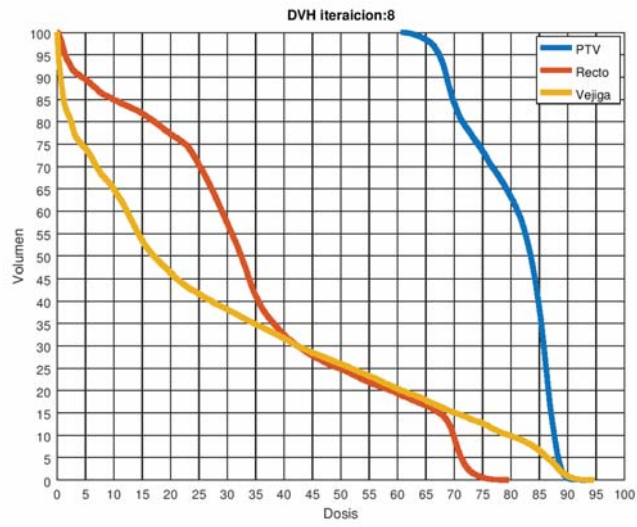


Figura 7: DVH VND-ND logística

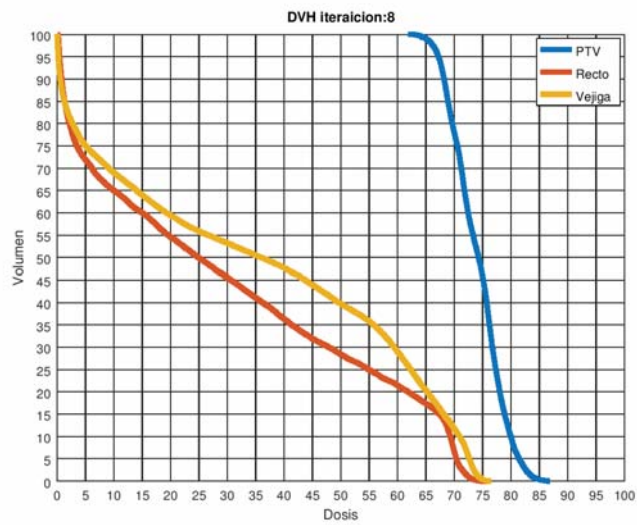


Figura 8: DVH dosimétrica

## 6. Conclusión

En este estudio se ha presentado un algoritmo de búsqueda en vecindad variable para resolver el problema de selección de ángulos de radiación en radioterapia para el tratamiento del cáncer.

El algoritmo presentado en este artículo es capaz de encontrar buenas soluciones al problema en cuestión en un tiempo razonable, siendo sus resultados bastante competitivos cuando son comparados con algoritmos previamente presentados en la literatura. El algoritmo tiene como principal ventaja sobre otros algoritmos de búsqueda local, su capacidad de balancear la búsqueda a través de movimientos que favorecen la exploración y/o la explotación según sea el caso.

Por otro lado la utilización de la función dosimétrica permitió reducir considerablemente el tiempo promedio, presentando resultados competitivos contra otros modelos como el logístico que fué contrastado en esta investigación.

Se ha logrado implementar correctamente los modelos estudiados, presentando buenos resultados, si bien se presentan resultados estos podrían no ser 100 % representativos.

A modo de trabajo futuro, se espera realizar pruebas masivas, con tal de aplicar estimadores, para poder afirmar empíricamente que los resultados obtenidos son de valor, y en caso del Multi Objective es posible pensar en algunas reglas de decisión asociadas al problema que puedan ser integradas al algoritmo de manera de guiar la búsqueda. Por otro lado, la consideración de aspectos clínicos que guíen la búsqueda es también un área que nos interesa abordar.

## Referencias

- [1] Dionne M Aleman, Arvind Kumar, Ravindra K Ahuja, H Edwin Romeijn, and James F Dempsey. Neighborhood search approaches to beam orientation optimization in intensity modulated radiation therapy treatment planning. *Journal of Global Optimization*, 42(4):587–607, 2008.
- [2] José Elias Claudio Arroyo, Rafael dos Santos Ottoni, and Alcione de Paiva Oliveira. Multi-objective variable neighborhood search algorithms for a single machine scheduling problem with distinct due windows. *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*, 281:5 – 19, 2011. Proceedings of the 2011 Latin American Conference in Informatics (CLEI).
- [3] Sebastiaan Breedveld, Pascal RM Storchi, Marleen Keijzer, Arnold W Heemink, and Ben JM Heijmen. A novel approach to multi-criteria inverse planning for imrt. *Physics in Medicine & Biology*, 52(20):6339, 2007.
- [4] Sebastiaan Breedveld, Pascal RM Storchi, Marleen Keijzer, and Ben JM Heijmen. Fast, multiple optimizations of quadratic dose objective functions in imrt. *Physics in Medicine & Biology*, 51(14):3569, 2006.
- [5] Guillermo Cabrera, Matthias Ehrgott, Andrew J Mason, Andrea Raith, et al. A matheuristic approach to solve the multiobjective beam angle optimization problem in intensity-modulated radiation therapy. *International Transactions in Operational Research*, 25(1):243–268, 2018.
- [6] Guillermo Cabrera G., Matthias Ehrgott, Andrew J. Mason, and Andrea Raith. A matheuristic approach to solve the multiobjective beam angle optimization problem in intensity-modulated radiation therapy. *International Transactions in Operational Research*, 25(1):243–268.
- [7] G. Cabrera-Guerrero, C. Lagos, E. Cabrera, F. Johnson, J. M. Rubio, and F. Paredes. Comparing local search algorithms for the beam angles selection in radiotherapy. *IEEE Access*, 6:23701–23710, 2018.
- [8] G. Cabrera-Guerrero, A. Mason, A. Raith, and M. Ehrgott. Pareto local search algorithms for the multi-objective beam angle optimisation problem. *Journal of Heuristics*, 24(2):205–238, 2018.
- [9] Guillermo Cabrera-Guerrero, Carolina Lagos, Enrique Cabrera, Franklin Johnson, Jose M Rubio, and Fernando Paredes. Comparing local search algorithms for the beam angles selection in radiotherapy. *IEEE Access*, 6:23701–23710, 2018.
- [10] Guillermo Cabrera-Guerrero, Nibaldo Rodriguez, Carolina Lagos, Enrique Cabrera, and Franklin Johnson. Local search algorithms for the beam angles? selection problem in radiotherapy. *Mathematical Problems in Engineering*, 2018(1):1–9, 2018.
- [11] Joana Dias, Humberto Rocha, Brígida Ferreira, and Maria do Carmo Lopes. A genetic algorithm with neural network fitness function evaluation for imrt beam angle optimization. *Central European Journal of Operations Research*, 22(3):431–455, 2014.
- [12] Abraham Duarte, Juan J Pantrigo, Eduardo G Pardo, and Nenad Mladenovic. Multi-objective variable neighborhood search: an application to combinatorial optimization problems. *Journal of Global Optimization*, 63(3):515–536, 2015.

- [13] Pierre Hansen, Nenad Mladenović, and José A Moreno Pérez. Variable neighbourhood search: methods and applications. *Annals of Operations Research*, 175(1):367–407, 2010.
- [14] Pierre Hansen, Nenad Mladenovic, and José Andrés Moreno Pérez. Búsqueda de entorno variable. *Inteligencia Artificial. Revista Iberoamericana de Inteligencia Artificial*, 7(19):0, 2003.
- [15] Yusung Kim and Wolfgang A Tomé. Optimization of radiotherapy using biological parameters. In *Radiation Oncology Advances*, pages 253–274. Springer, 2008.
- [16] Yongjie Li and Dezhong Yao. Accelerating the radiotherapy planning with a hybrid method of genetic algorithm and ant colony system. In *International Conference on Natural Computation*, pages 340–349. Springer, 2006.
- [17] Yun-Chia Liang and Chia-Yin Chuang. Variable neighborhood search for multi-objective resource allocation problems. *Robotics and computer-integrated manufacturing*, 29(3):73–78, 2013.
- [18] Stefan Mišković. A vns-lp algorithm for the robust dynamic maximal covering location problem. *OR Spectrum*, 39(4):1011–1033, 2017.
- [19] Sadegh Mohammadi, Charles Shang, Zoubir Ouhib, Theodora Leventouri, and Georgios Kalantzis. A computational study on different penalty approaches for constrained optimization in radiation therapy treatment planning with a simulated annealing algorithm. In *Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel/Distributed Computing (SNPD), 2015 16th IEEE/ACIS International Conference on*, pages 1–6. IEEE, 2015.
- [20] Andrzej Niemierko. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Medical Physics*, 24(1):103–113, 1997.
- [21] A. Olafsson, R. Jeraj, and S.J. Wright. Optimization of intensity-modulated radiation therapy with biological objectives. *Physics in Medicine and Biology*, 50(22):5357–5379, 2005.
- [22] AB Pugachev, AL Boyer, and L Xing. Beam orientation optimization in intensity-modulated radiation treatment planning. *Medical Physics*, 27(6):1238–1245, 2000.
- [23] Qiuwen Wu, Radhe Mohan, Andrzej Niemierko, and Rupert Schmidt-Ullrich. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 52(1):224–235, 2002.
- [24] Hamed Yarmand and David Craft. Two effective heuristics for beam angle optimization in radiation therapy. *arXiv preprint arXiv:1305.4959*, 2013.
- [25] Masoud Zarepisheh, Andres F Uribe-Sanchez, Nan Li, Xun Jia, and Steve B Jiang. A multicriteria framework with voxel-dependent parameters for radiotherapy treatment plan optimization. *Medical physics*, 41(4), 2014.

## Anexos

## Single Objective Variable Neighborhood Search

**Input:**  $N$  (Number of angles in a BAC),  $\mathcal{A}^0$  (initial BAC)  
**Output:**  $\mathcal{A}^*$  (locally optimal BAC)

- 1 **Initialization:**
- 2  $\mathcal{N}_k, k = 1, \dots, k_{\max};$
- 3  $\text{iterWithoutImp} = 0;$
- 4 **begin**
- 5     **if**  $\mathcal{A}^0 = \emptyset$  **then**
- 6          $\mathcal{A} = \text{initialRandomSolution}(\mathcal{P}^N(K));$
- 7     **end**
- 8      $\mathcal{A} = \mathcal{A}^0;$
- 9     **repeat**
- 10          $\text{localOptimum} = \text{false};$
- 11         **repeat**
- 12              $\mathcal{N}_k = \text{generateNeighbourhood}(\mathcal{A});$
- 13             **repeat**
- 14                  $\mathcal{A}' = \text{randomlySelectedBAC}(\mathcal{N}_k);$
- 15                 **if**  $h(\mathcal{A}') < h(\mathcal{A})$  **then**
- 16                      $\mathcal{N}_k = \emptyset;$
- 17                     **else**
- 18                          $\mathcal{N}_k = \mathcal{N}_k \setminus \{\mathcal{A}'\};$
- 19                     **end**
- 20             **until**  $\mathcal{N}_k = \emptyset;$
- 21             **if**  $h(\mathcal{A}') < h(\mathcal{A})$  **then**
- 22                  $\mathcal{A} = \mathcal{A}';$
- 23                  $\text{iterWithoutImp} = 0;$
- 24             **else**
- 25                  $\text{localOptimum} = \text{true};$
- 26                  $\mathcal{A}^* = \mathcal{A};$
- 27                  $k = k + 1;$
- 28             **end**
- 29         **until**  $\text{localOptimum}$  or  $\mathcal{N}_1 == \emptyset;$
- 30         **if**  $k == k_{\max}$  **then**
- 31              $k = 0;$
- 32              $\text{iterWithoutImp} = \text{iterWithoutImp} + 1;$
- 33         **end**
- 34     **until**  $\text{iterWithoutImp} == \text{imp}_{\max};$
- 35     **return**  $(\mathcal{A}^*);$
- 36 **end**

**Algorithm 1:** Variable Neighborhood Search



## Multi Objective Variable Neighborhood Search básico

**Input:**  $N$  (Number of angles in a BAC)

**Output:**  $\mathcal{A}^*$  (Set de eficientes BACs óptimos locales aproximados)

```
1 Initialization:
2  $\mathcal{N}_k, k = 1, \dots, k_{\max}$ ;
3 begin
4    $\mathcal{A}^* = \{N\}$ ;
5   localOptimum = false;
6    $k = \text{random}(\text{int}(1, k_{\max}))$ ;
7   repeat
8      $\mathcal{N}_k = \text{generateNeighbourhood}(\text{noVisitados}(\mathcal{A}^*))$ ;
9      $\mathcal{A}' = \underset{\mathcal{B} \in \mathcal{N}}{\text{argminh}}(\mathcal{B})$ ;
10    marcarVisitado(noVisitados( $\mathcal{A}^*$ ));
11    agregar  $\mathcal{A}'$  a  $\mathcal{A}^*$ ;
12    foreach  $\mathcal{A} \in \mathcal{A}^*$  do
13      if  $\text{esDominado}(\mathcal{A}, \mathcal{A}^*)$  then
14        | Quitar  $\mathcal{A}$  de  $\mathcal{A}^*$ 
15      end
16    end
17    until  $\text{visitados}(\mathcal{A}^*) == \text{contar}(\mathcal{A}^*)$ ;
18    return ( $\mathcal{A}^*$ );
19 end
```

**Algorithm 2:** Multi Objective Variable Neighborhood Search básico

## Multi Objective Variable Neighborhood Search propuesto

**Input:**  $N$  (Number of angles in a BAC)

**Output:**  $\mathcal{A}^*$  (Set de eficientes BACs óptimos locales aproximados)

```
1 Initialization:
2  $\mathcal{N}_k, k = 1, \dots, k_{\max}$ ;
3 iterWithoutImp = 0;
4 k= 1;
5 begin
6    $\mathcal{A}^* = \{N\}$ ;
7   repeat
8      $\mathcal{A}^* = \{N\}$ ;
9     repeat
10       $\mathcal{N}_k = \text{generateNeighbourhood}(\text{noVisitados}(\mathcal{A}^*))$ ;
11       $\mathcal{A}' = \underset{\mathcal{B} \in \mathcal{N}}{\text{argminh}}(\mathcal{B})$ ;
12      marcarVisitado(noVisitados( $\mathcal{A}^*$ ));
13      agregar  $\mathcal{A}'$  a  $\mathcal{A}^*$ ;
14      foreach  $\mathcal{A} \in \mathcal{A}^*$  do
15        if esDominado( $\mathcal{A}, \mathcal{A}^*$ ) then
16          | Quitar  $\mathcal{A}$  de  $\mathcal{A}^*$ 
17        end
18      end
19      if noVisitados == 0 then
20        | k=k+1;
21      else
22        | iterWithoutImp = 0;
23      end
24      until visitados( $\mathcal{A}^*$ ) == contar( $\mathcal{A}^*$ );
25      if  $k > k_{\max}$  then
26        | iterWithoutImp = iterWithoutImp+1;
27        | k=1;
28      end
29    until iterWithoutImp >= 2;
30    return ( $\mathcal{A}^*$ );
31 end
```

**Algorithm 3:** Multi Objective Variable Neighborhood Search propuesto

# Comparación VND-Logístico

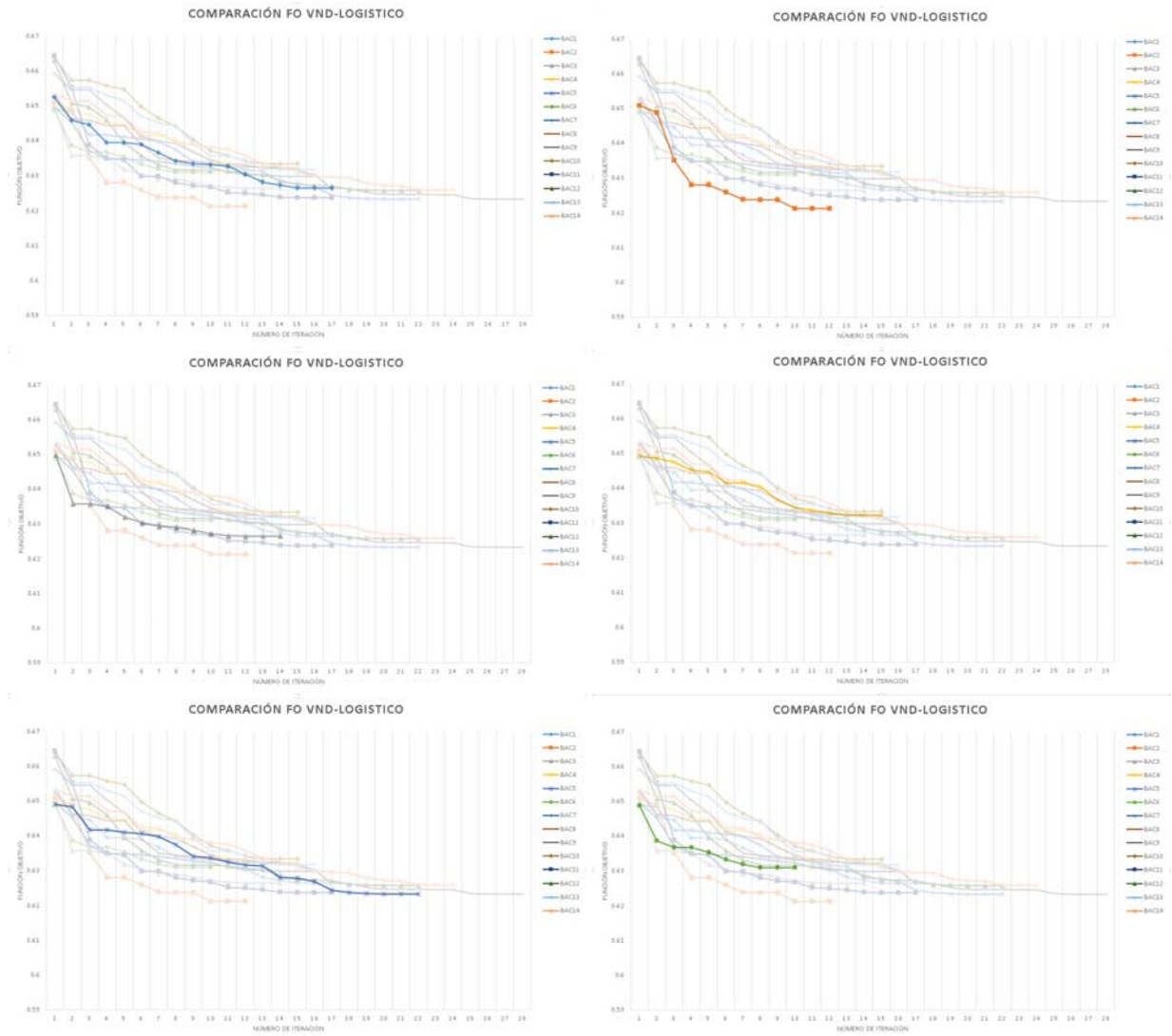


Figura 9: Comparación función objetivo VND-Logístico

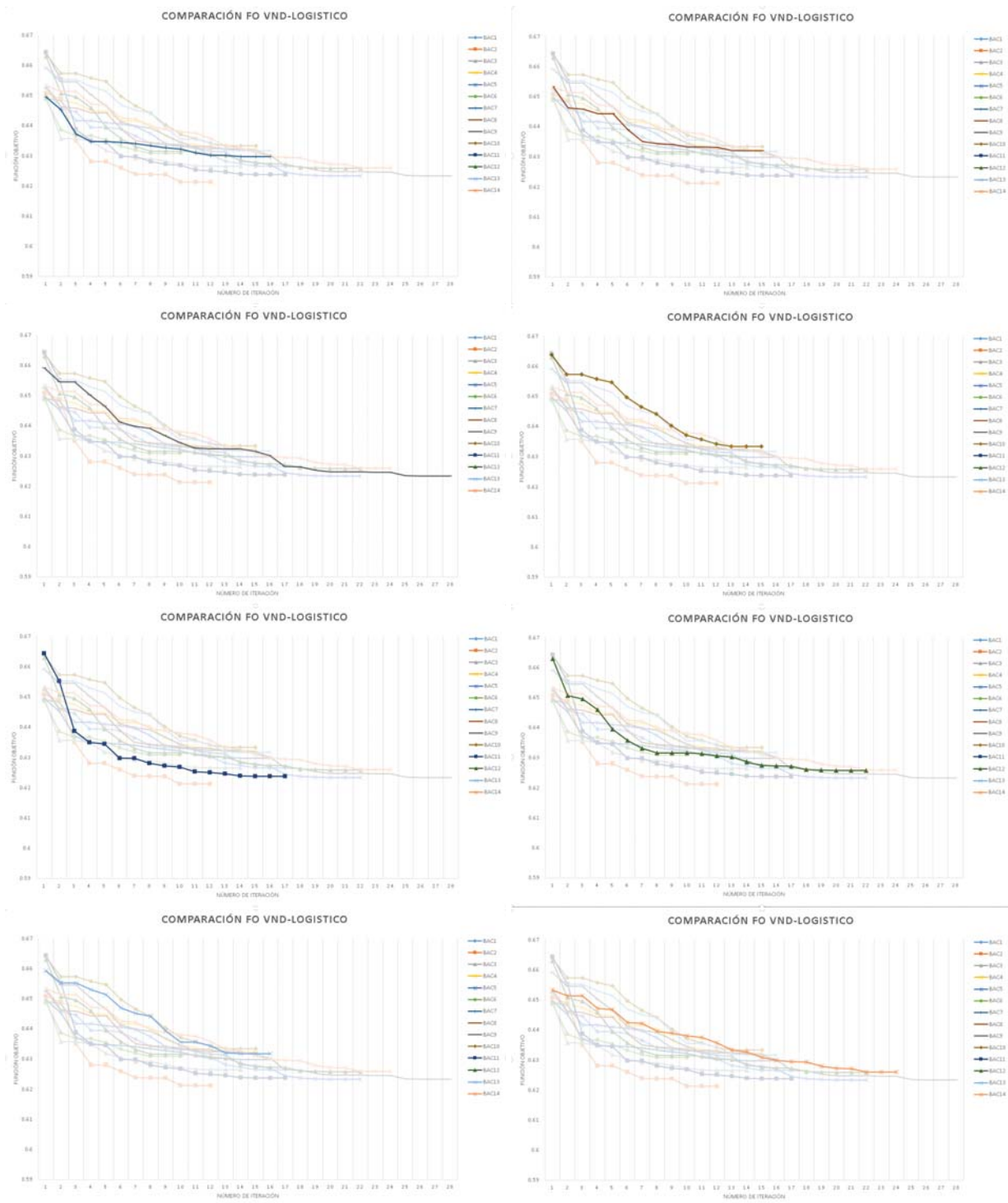


Figura 10: Comparación función objetivo VND-Logístico

# Comparación VND-Cuadrático

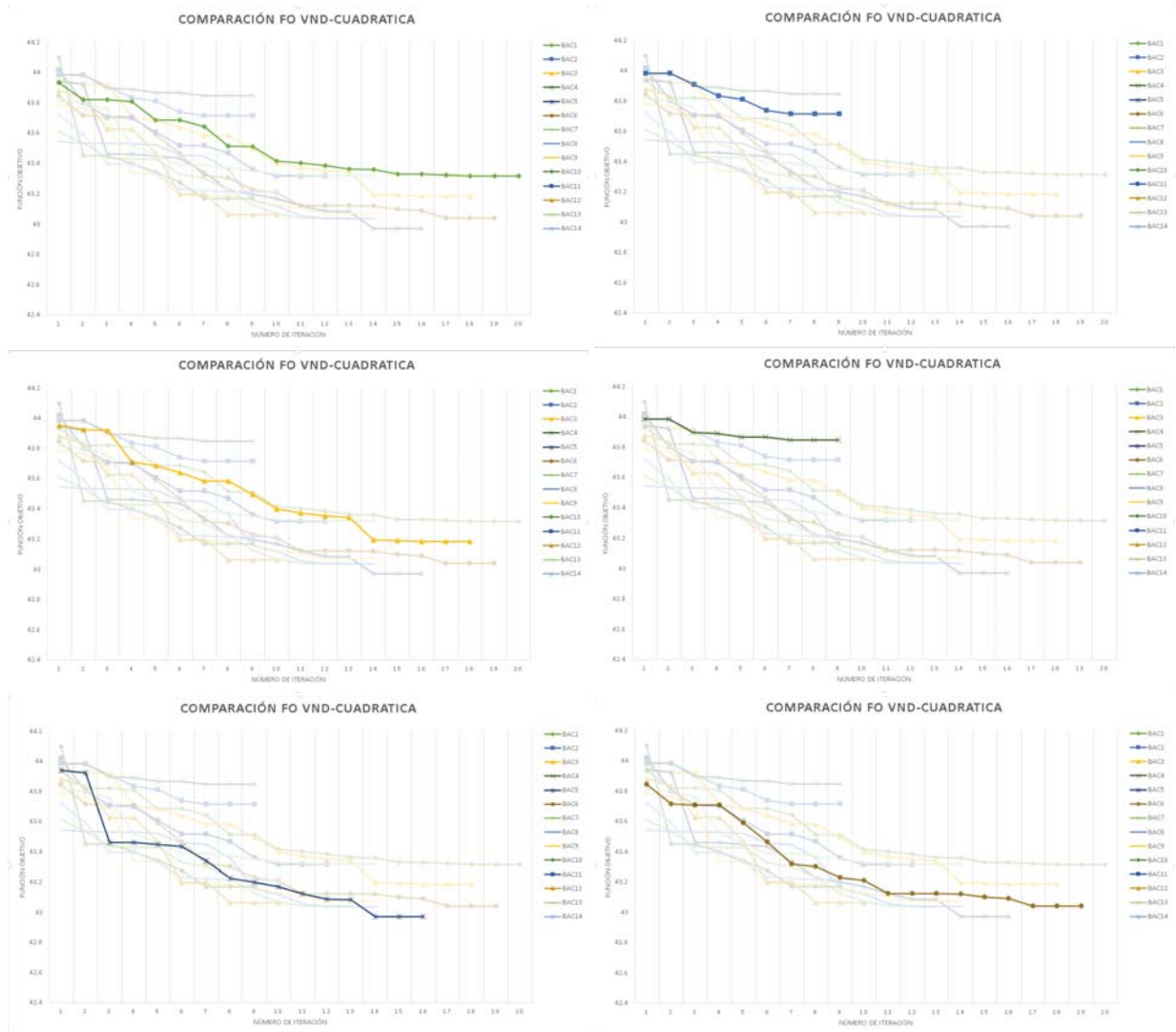


Figura 11: Comparación función objetivo VND-Cuadrático

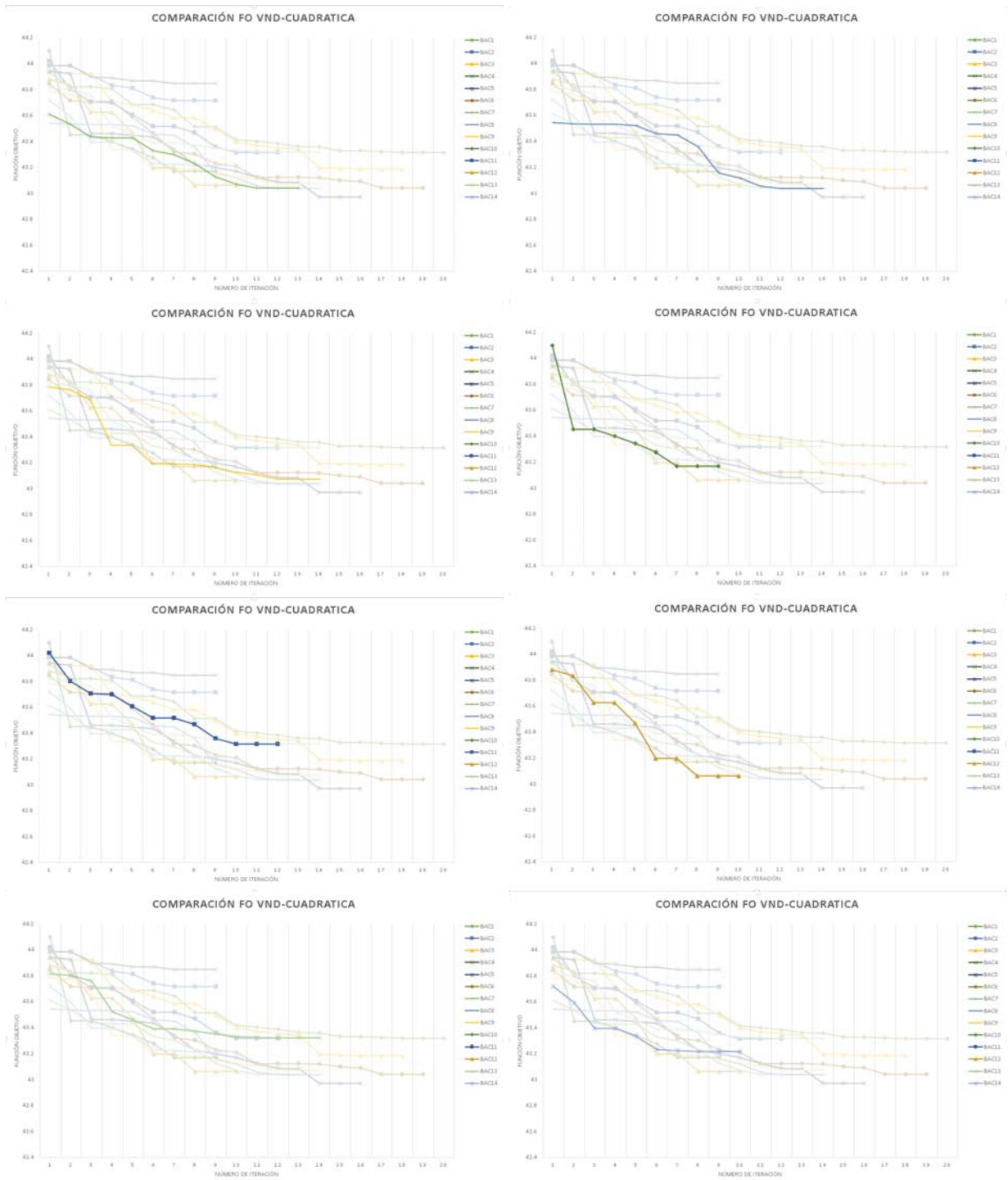


Figura 12: Comparación función objetivo VND-Cuadrático