



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MATEMÁTICAS

Optimización Discreta en Radioterapia

Samuel Alonso Madrid

Tutor:
D. Alfredo Marín

Declaración de originalidad

Yo, Samuel Alonso Madrid, autor del TFG *Optimización Discreta en Radioterapia*, bajo la tutela del profesor D. Alfredo Marín, declaro que este trabajo es original en el sentido de que he puesto el mayor empeño en citar debidamente todas las fuentes utilizadas.

En Murcia, a 8 de julio de 2017.



Samuel Alonso Madrid.

Nota: En la Secretaría de la Facultad de Matemáticas se ha presentado una copia firmada de esta declaración.

*Mis más sinceros agradecimientos a
D. Alfredo Marín por la ayuda en
este trabajo y a IMOncology Murcia
por las dudas resueltas.*

Resumen

Como indica el Instituto Nacional del Cáncer [9], la Radioterapia es el uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radiación puede venir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia externa) o de un material radiactivo colocado en el cuerpo cerca de las células cancerosas (radioterapia interna). En radioterapia, anteriormente, no era posible identificar un tumor donde había un conjunto de estructuras sanas encima del tumor. Por ello surgió la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). IMRT es la irradiación al paciente mediante haces de rayos que no tienen una intensidad uniforme. Además puede generar una distribución de las dosis mas eficiente que anteriormente en radioterapia y esas dosis se adaptan a cualquier forma de tumor. Más adelante, en 1995, surgió la arco-terapia de intensidad modulada (IMAT). IMAT es una técnica de radioterapia en el cual la máquina puede girar alrededor del paciente irradiando la dosis. Estas técnicas han tenido un considerable interés y entre ellas se encuentran Tomoterapia y Arco-Terapia Volumétrica Modulada (VMAT). La principal diferencia entre estas dos técnicas es que la Arco-Terapia Volumétrica Modulada envía la radiación en arcos, mientras que la Tomoterapia la envía desde diferentes puntos.

En este trabajo estudiamos el uso de las Matemáticas en algunos casos de radioterapia externa. Para ello es necesario tener tanto conocimientos previos de Optimización como de Radioterapia.

La Optimización es una rama de las Matemáticas que trata de seleccionar el mejor elemento (con respecto a algún criterio) de un conjunto de elementos disponibles. Un problema de optimización consiste en encontrar un valor (o un conjunto de valores) donde se alcanza el máximo o mínimo de una función objetivo. La función objetivo puede ir acompañada de una serie de restricciones. Para mejorar estas restricciones se pueden buscar desigualdades válidas. Algunas de estas pueden dominar a alguna restricción, otras ayudan a las restricciones y otras no tienen efecto alguno en la función objetivo ya que las restricciones son mejores. En este trabajo estudiaremos

problemas de optimización entera mixta. Para comprobar si tienen efecto alguno las desigualdades válidas añadidas podemos ver si la relajación lineal del problema ha mejorado (es decir, si el valor óptimo de la relajación lineal con desigualdades válidas está más cerca del valor óptimo del problema original). Llamamos relajación lineal de un problema al problema resultante de eliminar las restricciones de integridad de este problema. En la resolución de ciertos problemas es necesario ver si un caso ocurre o no, y para esto se utilizan las variables binarias. Una variable binaria es aquella que sólo puede tomar los valores 0 y 1.

La máquina que se utiliza en este tipo de radioterapia y que envía la radiación hacia el tumor se llama acelerador lineal. Esta máquina tiene un colimador, con múltiples hojas (MLC), que altera el flujo del haz. Un colimador es un sistema que a partir de un haz de rayos (de luz, de electrones, etc.) divergente obtiene un haz de rayos paralelo. Las hojas del colimador se abrirán, dejando pasar la radiación e intentando amoldarse a la forma del tumor (ver Figura 1.7), dañando lo menos posible a los tejidos sanos cercanos al tumor. Además, el acelerador lineal tiene un portal o brazo que puede girar 360 grados alrededor del paciente (mirar Figura 1.6); de esta manera, se puede irradiar al paciente desde el ángulo que se desee para dañar más al tumor y menos a los tejidos sanos. Llamaremos puntos de control (CPs) al conjunto de estos ángulos desde donde se dará los haces de radiación. El paciente estará situado en una cama colocada en el centro del acelerador lineal. La zona irradiada del paciente, llamada Volumen del Objetivo Planificado (PTV), es dividida en pequeñas unidades a las que llamamos voxels. A su vez, las aberturas de las hojas son divididas en pequeñas unidades que llamamos bixels. Llamaremos abertura a los campos de radiación formados por la posición de las hojas del MLC.

Sabiendo esto y utilizando conocimientos de Optimización Discreta, estudiamos por una parte el problema de optimización propuesto por Akartunali et al. [1] que consiste en dar una dosis alta al tumor intentando dañar lo menos posible a los tejidos sanos. Para ello formulamos un problema de optimización entera mixta con variables binarias, donde maximizamos la dosis dada al tumor mientras intentamos dañar lo menos posible a los tejidos sanos. En esta formulación estarán añadidas algunas restricciones relacionadas con el funcionamiento de los aceleradores lineales, por ejemplo algunas de estas máquinas no permiten la interdigitalización, es decir, las hojas de la izquierda de una fila no pueden colisionar con las hojas de la derecha de las filas vecinas (ver Figura 1.8). También veremos las diferentes desigualdades válidas con el objetivo de mejorar la formulación del problema. Después, estudiamos algunos politopos interesantes. Además, comparamos los resultados obtenidos del problema con desigualdades válidas y sin ellas utilizando el “solver” Xpress,

poniendo un límite de tiempo de 600 segundos, para nueve casos distintos. Podemos ver cómo Xpress resuelve rápidamente los problemas en los que el colimador tiene pocas hojas y pocas columnas (3×3); sin embargo cuando aumentábamos el número de hojas el problema no llegaba a resolverse en 600 segundos. Además, podemos observar cómo la relajación lineal del problema con desigualdades válidas tarda más en resolverse que sin ellas. Esto ocurre debido a la cantidad de restricciones añadidas es muy grande y entonces Xpress tiene que hacer más comprobaciones. En ese tiempo vemos cómo la mejor solución encontrada y la cota superior con desigualdades válidas están más cerca que sin ellas. También vemos cómo la relajación lineal con las desigualdades válidas mejora, aunque esta mejora es pequeña. Observamos, además, cómo el número de nodos del árbol de ramificación, normalmente, es menor con desigualdades válidas. Como con desigualdades válidas se obtienen mejores resultados, hemos observado la dosis dada a cada voxel en este caso, por curiosidad, y vemos cómo, en general, la zona del tumor recibe una dosis mayor que la zona que está más alejada del tumor. También vemos el número de voxels en el tumor que reciben la dosis deseada.

Por otra parte, también estudiamos el problema de optimización entero mixto con variables binarias de Taşkin et al. [5] donde se ven diferentes enfoques de optimización para minimizar el tiempo de tratamiento requerido en planes de tratamientos particulares usando aberturas rectangulares. También es necesario saber qué es un mapa de fluencia. Un mapa de fluencia es una matriz que se corresponde con las intensidades del MLC, es decir, un elemento de la matriz será la intensidad que queremos que el MLC irradie por esa zona o bixel. Por lo tanto, el objetivo es minimizar el número de rectángulos (determinando sus intensidades asociadas) necesarios para descomponer el mapa de fluencia con el objetivo de minimizar el tiempo de tratamiento. Para ello, en la función objetivo utilizaremos un parámetro que corresponderá al promedio del tiempo de preparación por abertura con respecto al tiempo para entregar una unidad de intensidad. Además, estudiamos las diferentes desigualdades válidas que podemos añadir en el problema con el objetivo de mejorar la formulación ya propuesta. También estudiaremos métodos para resolverlo de forma más rápida. Estos métodos consisten en dividir la matriz en varias zonas y resolver el problema para esas zonas en un límite de tiempo. Después, con el valor óptimo conseguido en ese tiempo, podemos formar una nueva desigualdad válida. Como en el anterior problema, analizamos los distintos resultados obtenidos para siete casos diferentes en Xpress, comparando el problema con desigualdades válidas y sin ellas. En esta ocasión no pusimos un límite de tiempo debido a que todos los problemas llegaron a resolverse en un tiempo menor a 600 segundos. Podemos ver cómo el problema con desigualdades válidas tarda bastante más que sin ellas. En el caso

de la relajación lineal también vemos cómo con desigualdades válidas Xpress tarda bastante más en resolverlo que sin desigualdades válidas. Como en el anterior problema, el hecho de que Xpress tarde más en resolver el problema con desigualdades válidas es debido a la gran cantidad de desigualdades añadidas y las numerosas comprobaciones que realiza con ellas. Pero, en este problema, sí vemos cómo hay una gran mejora en la relajación lineal. También vemos cómo el número de nodos del árbol de ramificación disminuye considerablemente cuando el problema tiene desigualdades válidas. Viendo esta mejora, decidimos probar a ir añadiendo subfamilias de desigualdades válidas para ver cuáles hacen que la relajación lineal se acerque más al valor óptimo. Haciendo este procedimiento vemos que utilizando dos familias de desigualdades válidas solas la relajación lineal mejora considerablemente (casi el mismo valor que con todas las desigualdades válidas), mientras que con el resto de ellas solas el valor de la relajación lineal mejora muy poco. Por último, vemos el tiempo que tarda el plan de tratamiento en cada caso y el número de rectángulos utilizados.

Abstract

As indicated by the National Cancer Institute [9], radiation therapy is the use of high-energy radiation from X-rays, gamma rays, neutrons, protons and other sources to destroy cancer cells and reduce tumor size. Radiation can come from a machine outside the body (external radiation therapy) or from a radioactive material placed in the body near the cancer cells (internal radiation therapy). In radiotherapy, previously, it was not possible to identify a tumor where there was a set of healthy structures above the tumor. For this reason Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) appeared. IMRT is the irradiation to the patient by ray beams that do not have a uniform intensity. In addition, it can generate a more efficient dose distribution than previously in radiotherapy and these doses adapt to any form of tumor. Later, the Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) was invented in 1995. IMAT is a radiotherapy technique whose machine can rotate around the patient by irradiating the dose. These techniques, as Tomotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) have had considerable interest. The main difference between these two techniques is that the Volumetric Modulated Arc Therapy sends the radiation in arcs, whereas the Tomotherapy sends it from different points.

In this work we study the use of mathematics in some cases of external radiotherapy. For this it is necessary to have previous knowledge of both, Optimization and Radiotherapy.

Optimization is a branch of Mathematics that tries to select the best element (respect to some criterion) of a set of available elements. An optimization problem is to find a value (or a set of values) where a function reaches the maximum or minimum value. The objective function can be accompanied by a series of constraints. To improve these constraints you can look for so-called valid inequalities. Some of these may be better than some restrictions, others help the restrictions and others have no effect on the objective function because the restrictions are better. In this work we will study problems of mixed integer optimization. To see if there are any valid inequalities added, we can see if the linear relaxation of the problem has improved

(i.e. if the optimal value of linear relaxation with valid inequalities is closer to the optimal value of the original problem). We call linear relaxation of a problem the problem resulting from eliminating the integrity constraints of this problem. To solve certain problems it is necessary to see if a case occurs or not, and for this the binary variables are used. A binary variable is one that can only take values 0 and 1.

The machine which is used in this type of radiation therapy and sends the radiation to the tumor is called a linear accelerator. This machine has a collimator, with multiple leaves (MLC), which alters the beam flow. A collimator is a system that diverges from a beam of rays (of light, electrons, etc.) and obtains a beam of parallel rays. The collimator sheets will open, allowing the radiation to pass and trying to conform to the shape of the tumor (see Figure 1.7), damaging as little as possible the healthy tissues near the tumor. In addition, the linear accelerator has a portal or arm that can rotate 360 degrees around the patient (see Figure 1.6); in this way, the patient can be radiated from the desired angle to further damage the tumor and less to healthy tissues. We will call control points (CPs) the set of these angles from where the radiation beams will be given. The patient will be placed in a bed in the center of the linear accelerator. The irradiated area of the patient, called the Planned Objective Volume (PTV), is divided into small units called voxels. Also the openings of the leaves is divided into small units called bixels. We will call openings of the leaves the radiation fields formed by the position of the leaves of the MLC.

Knowing this and using knowledge of Discrete Optimization, we study on the one hand the optimization problem proposed by Akartunali et al. [1] which consists in giving a high dose to the tumor trying to harm as little as possible healthy tissues. For this we formulate a problem of mixed optimization with binary variables, where the dose given to the tumor is maximized while we try to harm as little as possible healthy tissues. In this formulation some restrictions related to the operation of linear accelerators will be added, for example some of these machines do not allow interdigitalization, i.e. the leaves on the left of a row can not collide with the sheets on the right of the rows (see Figure 1.8). Also we will see the different valid inequalities with the aim of improving the formulation of the problem. Then we study some interesting polytopes. In addition, we compared the results of the problem with valid inequalities and without them using the “solver” Xpress, setting a time limit of 600 seconds, for nine different cases. We can see how Xpress quickly solves problems whose collimator has few leaves and few columns (3×3); however when we increased the number of leaves the problem was not solved in 600 seconds. In addition, we can observe how the linear relaxation of the problem with valid inequalities takes longer to solve than without them. This

happens because the amount of restrictions added is very large and so Xpress has to do more checks. At that time we see how the best solution found and the upper bound with valid inequalities are closer than without them. Also we see how linear relaxation with valid inequalities improves, although this improvement is small. We observe that the number of nodes in the branch tree is usually smaller with valid inequalities too. As with valid inequalities we obtain better results, we have observed the dose given to each voxel in this case, out of curiosity, and we see how, in general, the area of the tumor receives a dose greater than the zone that is farther from the tumor. Also we see the number of voxels in the tumor that receive the desired dose.

On the other hand, we study the integer mixed optimization problem with binary variables of Taşkin et al. [5] where different optimization approaches are seen to minimize the treatment time required in particular treatment plans using rectangular openings. Also you need to know what a fluence map is. A flow map is a matrix that corresponds to the intensities of the MLC, i.e., an element of the matrix will be the intensity that we want the MLC to radiate through that zone or bixel. Therefore, the objective is to minimize the number of rectangles (determining their associated intensities) necessary to decompose the flow map in order to minimize treatment time. For this, in the objective function we will use a parameter that will correspond to the average of the time of openings preparation respect to the time to deliver a unit of intensity. In addition, we study the different valid inequalities that we can add in the problem with the objective of improving the formulation. Also we will study methods for solving it more quickly. These methods consist of dividing the matrix into several zones and solving the problem for those zones in a time limit. Then, with the optimal value obtained at that time, we can form a new valid inequality. As in the previous problem, we analyze the different results obtained for seven different cases in Xpress, comparing the problem with valid inequalities and without them. Now we did not put a time limit because all the problems came to be solved in less than 600 seconds. We can see how the problem with valid inequalities takes more than without them. In the case of linear relaxation, we see how with valid inequalities Xpress takes more to solve it than without valid inequalities too. As in the previous problem, the fact that Xpress takes longer in solving the problem with valid inequalities is due to the great amount of inequalities added and the numerous checks that it performs with them. But in this problem, we do see how there is a great improvement in linear relaxation. Also we see how the number of nodes in the branch tree decreases considerably when the problem has valid inequalities. Seeing this improvement, we decided to try adding subfamilies of valid inequalities to see which make linear relaxation closer to optimal value. By doing this procedure we see that using two families of valid

inequalities alone, linear relaxation improves considerably (almost the same value as with all valid inequalities), while with the rest of them alone the value of linear relaxation improves very little. Finally, we can see the time it takes the treatment plan in each case and the number of rectangles used.

Índice general

Introducción	17
1. Conceptos básicos	19
1.1. Optimización	19
1.2. Radioterapia	26
1.2.1. IMRT	27
1.2.2. VMAT	28
1.2.3. Planificación del tratamiento	30
2. Problema de optimización de la dosis	33
2.1. Formulación del problema	33
2.1.1. Notación y descripción del problema	33
2.1.2. La formulación	34
2.1.3. Desigualdades válidas	37
2.2. Análisis de poliedros	40
2.2.1. Estudio del politopo $P_{1 \times n \times K \times 1}$	40
2.2.2. Estudio del caso especial $P_{1 \times n \times 1 \times 1}$	45
2.3. Resultados	48
3. Descomposición de mapas de fluencia	57
3.1. Desarrollo del problema	58
3.2. Desigualdades válidas	59
3.2.1. Rectángulos adyacentes	59
3.2.2. Desigualdades del cuadro delimitador	60
3.2.3. Desigualdades de intensidad agregadas	64
3.2.4. Submatrices especiales	65
3.2.5. Desigualdades de submatrices	69
3.3. Enfoque de las particiones	69
3.3.1. Componentes	70
3.3.2. Regiones independientes	70
3.3.3. Regiones dependientes	73

3.3.4. Cálculo de cotas superiores	74
3.4. Minimizar el tiempo del tratamiento	75
3.5. Resultados	75

Introducción

La Radioterapia, según la Asociación de Oncología Radioterápica Aragonesa [3], es un tratamiento médico que utiliza las radiaciones para eliminar las células tumorales, en la parte del organismo donde se apliquen. La radioterapia actúa sobre el tumor, destruyendo las células malignas y así impide que crezcan y se reproduzcan. Esta acción, de forma inevitable, también se ejerce sobre el tejido sano próximo al área tumoral ya que la irradiación del tumor debe hacerse con un margen de seguridad alrededor. Para la búsqueda de esta distribución de dosis óptima se han desarrollado nuevas técnicas como son la radioterapia conformacional 3D (3D-CRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Más recientemente, las técnicas de portales rotativos de IMRT han tenido un considerable interés, como son tomoterapia y arco-terapia volumétrica modulada (VMAT).

El objetivo de este trabajo es ver el uso de las Matemáticas en un campo tan importante como es la Radioterapia. Por ello estudiamos diferentes problemas de optimización discreta que tengan como objetivo: (i) dar una dosis alta al tumor al mismo tiempo que intentamos dañar lo menos posible los tejidos cercanos con VMAT, y (ii) minimizar el número de rectángulos necesarios para descomponer el mapa de fluencia con el objetivo de minimizar el tiempo de tratamiento.

El primer capítulo contiene los conceptos necesarios para el entendimiento del trabajo, tanto conceptos matemáticos como de radioterapia. En el segundo capítulo estudiaremos un problema de optimización que tiene como objetivo dar una dosis alta al tumor y dañar lo menos posible los tejidos sanos. Y, por último, en el tercer capítulo, estudiaremos otro problema de optimización que tiene como objetivo descomponer en rectángulos mapas de fluencia. Además, en los dos últimos capítulos, estudiaremos formulaciones y resultados teóricos de estos problemas, que serán implementados en el “solver” Xpress y ejecutados para analizar los resultados obtenidos.

Capítulo 1

Conceptos básicos

En este capítulo definiremos y estudiaremos los diferentes conceptos necesarios para el entendimiento del trabajo. Primero nos centraremos en los conceptos necesarios de optimización y después en los conceptos de radioterapia.

1.1. Optimización

La *optimización* es una rama de las Matemáticas que trata de seleccionar el mejor elemento (con respecto a algún criterio) de un conjunto de elementos disponibles.

Un problema de optimización consiste en encontrar un valor (o un conjunto de valores) donde una función alcanza el valor máximo o mínimo. La función objetivo puede ir acompañada de una serie de restricciones. Más formalmente, un problema de optimización se suele definir de la siguiente manera:

Definición 1.1.1. (Problema de Optimización). Dados un conjunto \mathcal{I} (*conjunto de soluciones factibles* o *región factible*) y una función $f : \mathcal{I} \rightarrow \mathbb{R}$ (llamada *función objetivo*) encuentra un elemento $\alpha^* \in \mathcal{I}$ tal que:

$$\begin{cases} f(\alpha^*) = \min\{f(\alpha)\}_{\alpha \in \mathcal{I}} & \text{si queremos minimizar} \\ \text{o} \\ f(\alpha^*) = \max\{f(\alpha)\}_{\alpha \in \mathcal{I}} & \text{si queremos maximizar.} \end{cases}$$

La función objetivo suele ser lineal; en el caso de no serlo normalmente se intenta encontrar una aproximación lineal para reducir la complejidad del problema.

Definición 1.1.2. (Función lineal). Dados dos subespacios $A, B \subseteq \mathbb{R}^n$, llamamos *función lineal* $f : A \rightarrow B$ a aquella cuya expresión algebraica es de la forma

$$f(x) = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

con $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in A$.

Definición 1.1.3. (Problema de Optimización Lineal). Se llama *Problema de optimización lineal (PL)* a un problema que se puede poner de la forma

$$(PL) \begin{cases} \text{mín} & cx \\ \text{s.a} & Ax \leq b, \\ & x \geq 0, \end{cases}$$

donde $c \in \mathbb{R}^n$ es el *vector de costes*, $A \in M_{m \times n}(\mathbb{R})$ es la *matriz de restricciones*, $b \in \mathbb{R}^m$ y $x \in \mathbb{R}^n$ es el *vector de variables de decisión*.

Otra forma de escribir (PL) sería:

$$(PL) \begin{cases} \text{mín} & c_1x_1 + c_2x_2 + \dots + c_nx_n \\ \text{s.a} & a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n \leq b_1, \\ & a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n \leq b_2, \\ & \vdots \\ & a_{m1}x_1 + a_{m2}x_2 + \dots + a_{mn}x_n \leq b_m, \\ & x_1, x_2, \dots, x_n \geq 0, \end{cases}$$

donde las desigualdades $\sum_{j=1}^n a_{ij}x_j \leq b_i$ se denominan *restricciones lineales*, las desigualdades $x_j \geq 0$ se denominan *restricciones de no negatividad* y $\sum_{j=1}^n c_jx_j$ es la *función objetivo*. El conjunto de todas las soluciones (valores de las variables) que satisfacen todas las restricciones se denomina *región factible*.

Si tenemos un problema de maximización podemos convertirlo en un problema de minimización ya que:

$$\text{máx } cx \equiv \text{mín } -cx.$$

Por lo tanto, en adelante en este capítulo las definiciones dadas serán para problemas de minimización.

En numerosas aplicaciones prácticas, y en particular en las que tratamos en este trabajo, algunas variables de decisión tienen que ser enteras, y por lo tanto tendríamos un problema lineal entero mixto.

Definición 1.1.4. (Problema Lineal Entero Mixto). Un problema de la forma

$$(PLEM) \begin{cases} \text{mín} & cx \\ \text{s.a} & Ax \leq b, \\ & x \geq 0, \\ & x_j \in \mathbb{Z}^+, j \in J, \end{cases}$$

con $J \subseteq N = \{1, \dots, n\}$, se dice que es un *Problema de Optimización Lineal Entero Mixto*, *PLEM*.

En el caso de $J = \emptyset$ tenemos un problema lineal (Definición 1.1.3). Si $J = N$ decimos que es un *problema entero* o *problema entero puro*.

Definición 1.1.5. (Variable binaria). Una *variable binaria* es aquella que sólo puede tomar los valores 0 y 1.

En la resolución de ciertos problemas es necesario ver si un caso ocurre o no, y para esto se utilizan las variables binarias. Por ejemplo, en el Capítulo 3 de este documento utilizamos la variable binaria y_r para indicar si un rectángulo r esta siendo utilizado o no en el problema, es decir, $y_r = 1$ si esta siendo utilizado e $y_r = 0$ si r no esta siendo utilizado.

Definición 1.1.6. (Problema Lineal Binario). Un problema de la forma

$$(PLB) \begin{cases} \text{mín} & cx \\ \text{s.a} & Ax \leq b, \\ & x \in \{0, 1\} \end{cases}$$

decimos que es un *problema de optimización lineal binario*.

Un problema lineal binario clásico en combinatoria es el problema del *Set Covering (SCP)*. Este problema ha llevado al desarrollo de técnicas fundamentales para el campo de los algoritmos de aproximación. Lo definimos de la siguiente manera:

Definición 1.1.7. (Problema del Set Covering). Sea \mathcal{U} un conjunto de elementos y \mathcal{S} una familia de subconjuntos de \mathcal{U} tal que $\cup_{A \in \mathcal{S}} A = \mathcal{U}$. Un Problema de la forma

$$(SCP) \begin{cases} \text{mín} & \sum_{A \in \mathcal{S}} c(A)x_A \\ \text{s.a} & \sum_{A: e \in \mathcal{S}} x_A \geq 1, \quad \forall e \in \mathcal{U} \\ & x_A \in \{0, 1\} \quad \forall A \in \mathcal{S} \end{cases}$$

decimos que es un *problema de cubrimiento de conjuntos* o *problema del Set Covering*.

En capítulos posteriores haremos uso de desigualdades de la forma $\sum_{A \in \mathcal{S}} x_A \geq 1$ con $\cup_{A \in \mathcal{S}} A = \mathcal{U}$.

Definición 1.1.8. Denotaremos con $v(P)$ al *valor óptimo* del problema (P) .

Definición 1.1.9. (Relajación Lineal). Llamamos *relajación lineal* de un problema (P) al problema resultante de eliminar las restricciones de integridad $(x_j \in \mathbb{Z}^+, j \in J)$ de este problema. A este resultado lo denotaremos como (P_L) .

Observación 1.1.10. *Se satisface la siguiente relación entre el valor óptimo de la relajación lineal de un problema y el valor óptimo del propio problema:*

$$\begin{cases} v(P_L) \leq v(P) & \text{si el problema es de minimización} \\ \text{ó} \\ v(P_L) \geq v(P) & \text{si el problema es de maximización.} \end{cases}$$

Definición 1.1.11. (Salto de dualidad). Llamaremos *salto de dualidad* a $v(P) - v(P_L)$.

Definición 1.1.12. (Poliedro y politopo). Un *poliedro* P es un conjunto que es intersección finita de semiespacios:

$$P = \{x \in \mathbb{R}^n : Ax \leq b\}.$$

Llamamos *politopo* a un poliedro acotado.

Definición 1.1.13. (Poliedro entero). Un poliedro se dice que es *entero* si todos sus vértices son enteros.

Definición 1.1.14. (Formulación). Un poliedro $P \subseteq \mathbb{R}^n$ es una *formulación* para el conjunto X de $\mathbb{Z}^p \times \mathbb{R}^{n-p}$ si

$$X = P \cap (\mathbb{Z}^p \times \mathbb{R}^{n-p}).$$

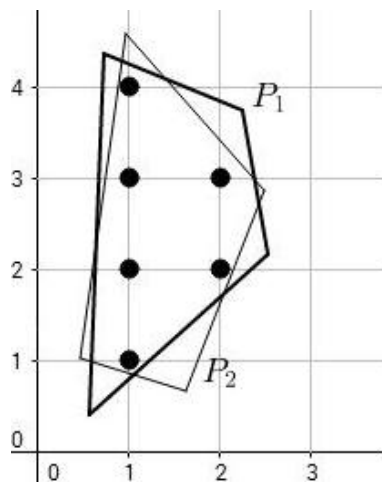


Figura 1.1: Distintas formulaciones para un mismo conjunto

Observación 1.1.15. *Un mismo conjunto puede tener formulaciones distintas. (En la Figura 1.1 vemos dos formulaciones para el conjunto $X = \{(1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (2, 2), (2, 3)\}$).*

Es sencillo ver que para un mismo conjunto hay innumerables formulaciones. Pero, ¿cuál es la mejor?

Definición 1.1.16. (Mejor formulación). Dadas dos formulaciones P_1 y P_2 de un conjunto $X \subseteq \mathbb{R}^n$, se dice que P_1 es *mejor formulación* que P_2 si $P_1 \subseteq P_2$.

Por lo tanto, la mejor formulación sería la *envolvente convexa* del conjunto:

Definición 1.1.17. (Envolvente convexa). Dado un conjunto X formado por n puntos $X = \{x_1, \dots, x_n\}$, se define la *envolvente convexa* del conjunto X como

$$C(X) = \left\{ \sum_{i=1}^n \alpha_i x_i \mid x_i \in X, \alpha_i \in \mathbb{R}, \alpha_i \geq 0, \sum_{i=1}^n \alpha_i = 1 \right\}$$

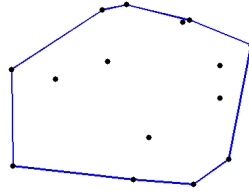


Figura 1.2: Ejemplo de envolvente convexa de un conjunto. (Imagen obtenida de https://es.wikipedia.org/wiki/Envolvente_convexa)

Por lo tanto, la mejor formulación para el conjunto $X = \{(1,1), (1,2), (1,3), (1,4), (2,2), (2,3)\}$, sería la formulación P_3 de la siguiente figura:

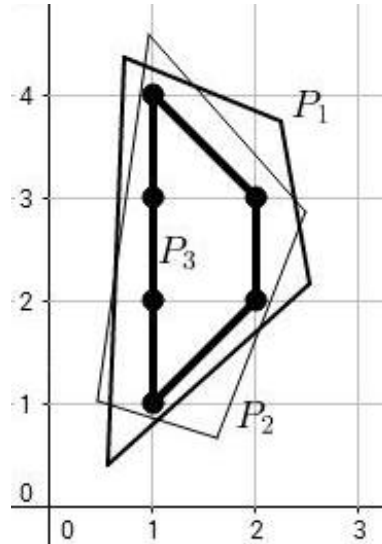


Figura 1.3: Mejor formulación para el conjunto X

Esta formulación es la ideal, porque si se resuelve un problema lineal sobre P_3 , la solución óptima es un vértice. En este caso, cada punto extremo es entero, por lo que el problema entero puede resolverse como un simple problema lineal (sin necesidad de incluir restricciones de integridad). Sin embargo, encontrar todas las restricciones de esta formulación ideal casi nunca es posible.

Definición 1.1.18. (Desigualdad válida). Una desigualdad $\pi x \leq \pi_0$ se dice que es una *desigualdad válida* para $X \subseteq \mathbb{R}^n$ si $\pi x \leq \pi_0 \forall x \in X$.

Definición 1.1.19. (Dominancia). Dadas dos desigualdades $\pi x \leq \pi_0$ y $\tilde{\pi} x \leq \tilde{\pi}_0$ para un mismo conjunto $X \subseteq \mathbb{R}^n$, se dice que la primera desigualdad

domina a la segunda si existe $\lambda > 0$ tal que

$$\tilde{\pi} \leq \lambda\pi \text{ y } \lambda\pi_0 \leq \tilde{\pi}_0,$$

con al menos una de las dos desigualdades estricta.

A continuación, tenemos un método que nos será útil para encontrar desigualdades válidas (recogido de Departamento de Computación [8]):

Método de Chvátal-Gomory

Sea $x = P \cap \mathbb{Z}^n$, con $P = \{x \in \mathbb{R}^n / Ax \geq b\}$ y $A \in M_{m \times n}(\mathbb{R})$, tal que $\{a_1, a_2, \dots, a_n\}$ son las columnas de A . Para todo $u \in \mathbb{R}^m$, con $u \geq \mathbf{0}$ se cumple:

1. La desigualdad $\sum_{j=1}^n u \cdot a_j \cdot x_j \geq u \cdot b$ es válida para P .
2. $\sum_{j=1}^n \lceil u \cdot a_j \rceil \cdot x_j \geq u \cdot b$ es válida para P .
3. $\sum_{j=1}^n \lceil u \cdot a_j \rceil \cdot x_j \geq \lceil u \cdot b \rceil$ es válida para X .

Definición 1.1.20. (Corte). Una desigualdad $\pi x \leq \pi_0$ se dice que es un *corte* para un problema entero (P) si, además de ser desigualdad válida, existe algún punto de la relajación lineal (P_L) de este problema que no la satisface. En este caso, se dice que la desigualdad *corta* a dichos puntos.

Por lo tanto, para encontrar mejores formulaciones, debemos añadir al problema original desigualdades válidas que corten a un conjunto de puntos del problema. Estas desigualdades pueden dominar o no a algunas del problema original.

Definición 1.1.21. (Independencia afín). Un conjunto de puntos $X = \{x_1, \dots, x_k\} \subset \mathbb{R}^n$ se dice que es *afínmente independiente* si el conjunto

$$\{x_2 - x_1, \dots, x_k - x_1\}$$

es linealmente independiente.

Definición 1.1.22. (Dimensión de un poliedro). Un poliedro P se dice que es de *dimensión* k si el número máximo de puntos afínmente independientes que contiene es $k + 1$.

Definición 1.1.23. (Poliedro de dimensión completa). Un poliedro $P \subseteq \mathbb{R}^n$ se dice que es de *dimensión completa* si $\dim(P) = n$.

Definición 1.1.24. (Cara). Dada una desigualdad válida $\pi x \leq \pi_0$ para un poliedro P , el conjunto

$$C = \{x \in P : \pi x = \pi_0\}$$

se dice que es una *cara* de P y que (π, π_0) representa a la cara C . Una cara C se dice que es *propia* si $C \neq \emptyset$ y $C \neq P$.

Definición 1.1.25. (Faceta). Una cara F de P se dice que es una *faceta* si

$$\dim(F) = \dim(P) - 1.$$

Las facetas son las mejores desigualdades válidas ya que no están dominadas por ninguna otra desigualdad válida. Además, no existen desigualdades que den lugar a una cara con mayor dimensión que una faceta.

1.2. Radioterapia

Para esta sección nos hemos apoyado en Craig et al. [6]. La Radioterapia es un tratamiento médico que utiliza las radiaciones para eliminar las células tumorales, en la parte del organismo donde se apliquen (tratamiento local). La radioterapia actúa sobre el tumor, destruyendo las células malignas y así impide que crezcan y se reproduzcan. Esta acción de forma inevitable, también se ejerce sobre el tejido sano próximo al área tumoral ya que la irradiación del tumor debe hacerse con un margen de seguridad alrededor. Estos tejidos según el tipo, tienen una capacidad variable de reparación. Por ello es necesario conocer las dosis que son capaces de tolerar para conseguir erradicar el tumor y no lesionar estos tejidos.

Desde mediados de los noventa ha habido una explosión en el desarrollo de la radioterapia. Según la Asociación de Oncología Radioterápica Aragonesa [4], la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) es una modalidad avanzada de radioterapia de alta precisión que permite irradiar tumores con un mínimo daño al tejido sano mediante la utilización de dosis con intensidad no uniforme en el tumor. La ventaja fundamental de la IMRT es que hay expuesto menos tejido sano a dosis altas de radiación. Esto es debido a que IMRT es capaz de adaptar los campos de radiación a la forma del tumor que esta irradiando. Por lo tanto nos permite tener una mejor distribución de las dosis. Existen varios tipos de IMRT, entre las que se encuentran la tomoterapia, la arco-terapia volumétrica modulada (VMAT) y CyberKnife. A continuación damos una explicación más extendida de en qué consiste IMRT y VMAT ya que es lo necesario para los siguientes capítulos.



Figura 1.4: Máquina de IMRT

<http://www.cirtpr.com/service/radioterapia-vmatigrt-imrt-3d2d/>

1.2.1. IMRT

IMRT es la irradiación al paciente mediante haces de rayos que no tienen una intensidad uniforme. IMRT puede generar una distribución de las dosis mas eficiente que anteriormente en radioterapia y esas dosis se adaptan a cualquier forma de tumor.

En radioterapia, anteriormente, no era posible identificar un tumor donde había un conjunto de estructuras sanas encima del tumor. IMRT es capaz de solventar esa deficiencia debido a que, como ya hemos comentado, los haces pueden adaptarse a cualquier tumor independientemente de su forma.

Definición 1.2.1. (Campo de tratamiento). El *campo de tratamiento* es la zona del cuerpo a través de la cual se dirige la radiación externa para llegar al tumor.

Estas formas complejas son posibles debido a que IMRT considera cada haz de radiación como múltiples rayos, o pequeños haces (*bixels*), y cada bixel irá dirigido a una zona del campo de tratamiento. Estos pequeños haces tratan pequeñas zonas del tejido, llamadas *voxels*. Cada bixel satisface una dosis predeterminada en un sitio del tumor y en los tejidos circundantes. Según Wikipedia, la enciclopedia libre [15], un vóxel lo podemos definir de la siguiente manera:

Definición 1.2.2. (Vóxel). El *vóxel* (del inglés “volumetric pixel”) es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional.

Para que IMRT sea posible se utiliza un acelerador lineal, que contiene un colimador multihojas (MLC), que altera el flujo del haz. El colimador sirve

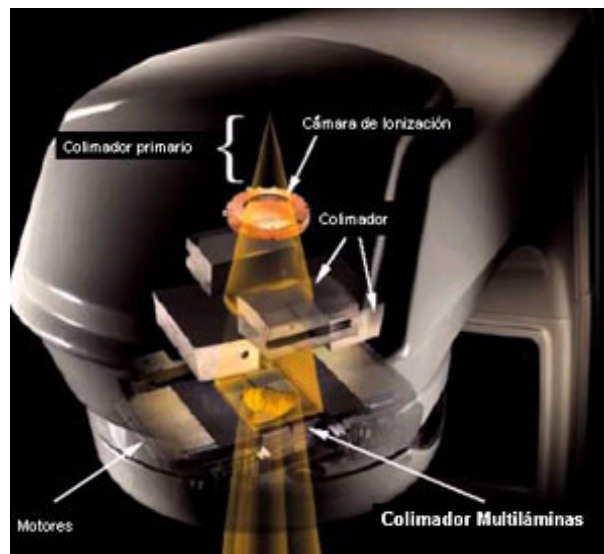


Figura 1.5: Componentes principales del cabezal de un acelerador lineal
<https://modulointensivo2grupo3.wordpress.com/2012/07/11/accelerador-lineal-8>

para homogeneizar las trayectorias o rayos que, emitidos por una fuente, salen en todas direcciones y obtiene un chorro de partículas o conjunto de rayos con las mismas propiedades. American Cancer Society [2] define un acelerador lineal de la siguiente manera:

Definición 1.2.3. (Acelerador lineal). Un *acelerador lineal* es una máquina que genera radiación de alta energía para tratar cánceres con un rayo de partículas subatómicas llamado fotones. También llamado linac.

Según Wikipedia, la enciclopedia libre [14], podemos definir un colimador de la siguiente forma:

Definición 1.2.4. (Colimador). Un *colimador* es un sistema que a partir de un haz de rayos (de luz, de electrones, etc.) divergente obtiene un haz de rayos paralelo.

Los avances más recientes de IMRT son las técnicas del portal rotatorio, como VMAT.

1.2.2. VMAT

En 1995 surgió la arco-terapia de intensidad modulada (IMAT). IMAT es una técnica de radioterapia en el cual un acelerador lineal puede girar

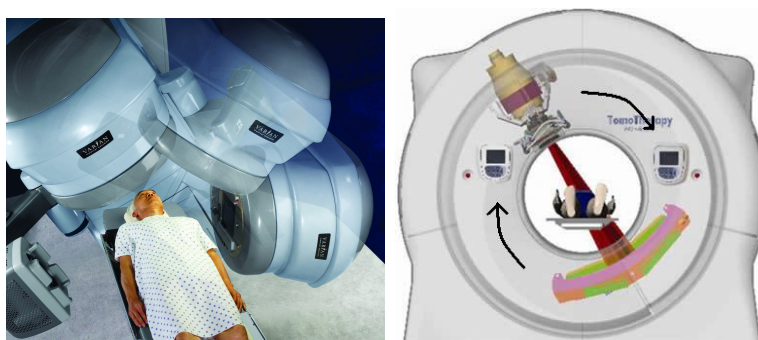


Figura 1.6: Giro de los aceleradores lineales

https://s3.amazonaws.com/filecache.drivetheweb.com/mr5mr_varian/155032/RapidArc.jpg

<http://r-nucleares.blogspot.com.es/>

alrededor del paciente irradiando la dosis. Esto despertó mucho interés ya que era la introducción a un acelerador lineal que era capaz de variar las posiciones de las hojas del MLC, la tasa de las dosis y la velocidad de rotación del portal durante la irradiación de arcos de haces.

El mayor avance de IMAT se experimentó cuando se descubrió VMAT. En VMAT, el portal puede rotar alrededor del paciente 360° de una manera coplanar. La radiación es dada mediante uno o múltiples arcos. Un arco no tiene por qué tener 360° de rotación. El haz es modulado por un MLC, que va variando la tasa de las dosis y la velocidad de rotación para una mejor distribución de las dosis. Esto hace que las estructuras sanas sufran menos daño.

El MLC está compuesto por hojas que bloquearán la radiación y están puestas paralelamente entre sí en dos conjuntos de bancos opuestos. Estas hojas pueden moverse independientemente unas de otras formando haces personalizados (ver Figura 1.7).

Definición 1.2.5. (Abertura). Llamaremos *abertura* a los campos de radiación formados por la posición de las hojas del MLC.

Por ejemplo, si una abertura es formada por 20 hojas, cada una de 1 cm de grosor, y hay 20 posiciones de hoja posible, entonces el MLC se dice que tiene 400 bixels.

Definición 1.2.6. (Puntos de control.) Llamaremos *puntos de control* (CPs) al conjunto de ángulos desde donde se dará los haces de radiación.

Algunos MLCs no permiten la “interdigilitación”, es decir, las hojas de la izquierda de una fila no pueden colisionar con las hojas de la derecha de las

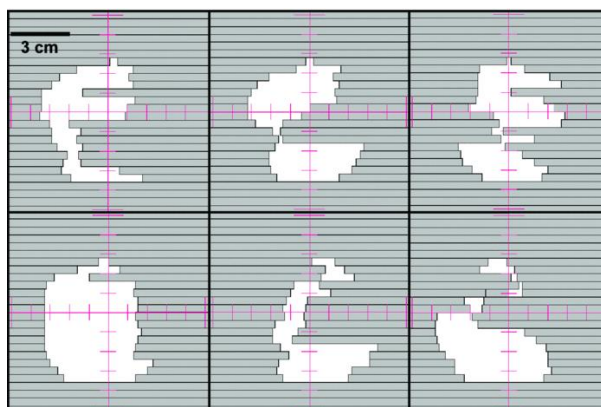


Figura 1.7: Ejemplo de cómo se abren las hojas en diferentes CPs.

https://www.researchgate.net/profile/Giuseppe_Prestopino/publication/256450392/figure/fig6/AS:289401750999073@1446010162705

filas vecinas (ver Figura 1.8). También es conocido como “restricción interhoja”. Además de esta restricción, los MLCs también tienen otras restricciones como la cantidad de espacio que una hoja puede moverse de un punto de control al siguiente.

1.2.3. Planificación del tratamiento

IMRT puede utilizar dos técnicas de planificación para asignar la distribución de las dosis llamadas forward-planning (visión de la planificación) e inverse-planning (planificación inversa). En forward-planning, después de que los campos de tratamiento de radiación sean elegidos por un médico, un físico o un dosimetrista definen el número, dirección, intensidad y forma de los haces de radiación que componen el plan. En inverse-planning, el médico hace el contorno del tumor en el simulador CT. Después, se introduce el límite de dosis deseadas para el tumor, así como las restricciones de las dosis para los tejidos circundantes. Usando un algoritmo de optimización de las dosis, el software inverse-planning determina las características de los haces (forma, intensidad, etc) más probables para satisfacer los requisitos de la prescripción designada al inicio del proceso de planificación del tratamiento.

Para planificar un tratamiento de radioterapia es necesario decidir “dónde” se deberán irradiar los haces, la “intensidad” de radiación en cada localización y “qué abertura” del MLC deberá tener en esa localización. Los objetivos generales son: (i) que el tumor reciba la radiación suficiente para ser eliminado, (ii) que los órganos en riesgo (OARs) sufran el mínimo daño posible, y (iii) que el tiempo del tratamiento sea el más corto posible para la comodidad del

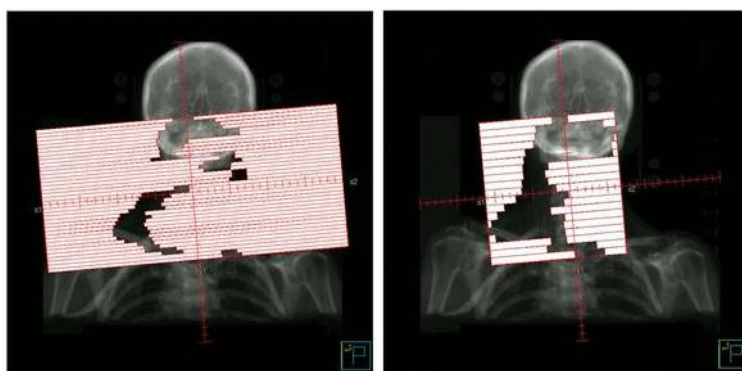


Figura 1.8: Diferencia del comportamiento de las hojas con interdigitalización (izquierda) y sin interdigitalización (derecha)

<http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/viewFile/4136/2862/42398>

paciente.

Definición 1.2.7. (Volumen del Objetivo Planificado.) Llamaremos *Volumen del Objetivo Planificado* (PTV) al área del tumor que es normalmente tomada con un margen que cubrirá algunos tejidos de alrededor.

Antes de hacer la optimización planificada del tratamiento, un oncólogo prescribe los límites de las dosis en diferentes estructuras: el límite inferior en los PTVs y el límite superior en los OARs.

La decisión del “donde”, es decir, del lugar, es determinada por los CP. La decisión de la “intensidad” en un CP k es determinada por la tasa de dosis (r_k , en unidades de monitor (MU) por segundo), y la velocidad del portal (s_k , también en MUsec). En Peng et al. [10] y Sun et al. [12, 13] se utiliza un valor llamado “peso de fluencia” (fluence weight), que es igual a r_k/s_k para mayor simplicidad. Finalmente, la decisión de “qué abertura” del MLC es donde entrará la optimización. Además, hay un límite máximo en el peso de fluencia que puede ser entregado en cada punto de control. Para VMAT, el cambio de peso de fluencia también es limitado en puntos de control consecutivos.

Capítulo 2

Problema de optimización de la dosis en VMAT

En este capítulo estudiaremos el problema de optimización entera mixta propuesto en Akartunali et al. [1], que consiste en optimizar simultáneamente el peso de fluencia y las aberturas del MLC en la planificación del tratamiento de VMAT, Tomoterapia y Cyberknife. Nosotros nos centraremos sólo en estudiar el problema para VMAT. Este problema de optimización podría usarse para un algoritmo de una planificación inverse-planning.

2.1. Formulación del problema

En esta sección presentamos la formulación del problema para la planificación del tratamiento de VMAT.

2.1.1. Notación y descripción del problema

A continuación definiremos los parámetros y las variables necesarios para definir el problema. Consideraremos que los puntos de control estarán en un espacio de 360 grados coplanares. Por ejemplo, un problema con 180 puntos de control representará una partición de 2 grados. Nosotros, en esta formulación, consideraremos que los puntos de control están dados. Definimos la notación:

- $I = \{1, \dots, m\}$ es el conjunto de índices de las filas del MLC.
- $J = \{1, \dots, n\}$ es el conjunto de índices de las columnas del MLC.
- $K = \{1, \dots, \eta\}$ es el conjunto de índices de puntos de control.

- $I \times J$ es el conjunto de *bixels*, cada posición (i, j) es un *bixel*.
- $J' = \{0, n + 1\} \cup J$, con 0 y $n + 1$ las posiciones de salida de izquierda y derecha cada hoja del MLC, respectivamente.
- δ es el número máximo de columnas que una hoja del MLC se puede mover entre puntos de control consecutivos.
- Δ es la cantidad máxima que el “peso de fluencia” puede cambiar entre puntos de control consecutivos.
- V es el conjunto de todos los voxels.
- V_t es el conjunto de voxels en el tumor.
- V_0 es el conjunto de voxels en los OARs (sanos).
- $\mathcal{L} = \{(l, r) | l, r \in J', l < r\}$ es el conjunto factible de aberturas de las hojas, con l la posición izquierda y r la posición derecha.
- D_{ijv}^k es la dosis, por unidad de peso de fluencia, que recibe el vóxel v por el bixel (i, j) y en el punto de control k .
- L_v es la dosis prescrita para el vóxel $v \in V_t$.
- $\bar{d} > L_v \forall v \in V_t$ es la dosis deseada para un vóxel en el tumor.
- U_v es la dosis máxima permitida para el vóxel $v \in V$.
- \bar{M} es el máximo de peso de fluencia que puede ser entregado en un punto de control.

2.1.2. La formulación

En esta sección estudiaremos la formulación del problema. Para ello haremos uso de las siguientes variables:

- $y_{i(l,r)}^k \in \{0, 1\}$ es la variable de decisión con $y_{i(l,r)}^k = 1$ si los bixels entre (sin incluir) las columnas l y r , en la fila i y en el punto de control k están abiertos.
- $x_v \in \{0, 1\}$ es la variable de decisión con $x_v = 1$ si el vóxel $v \in V_t$ recibe una dosis superior o igual a \bar{d} , y 0 en otro caso.
- d_v es la dosis que el vóxel v recibe.

- z^k es una variable de decisión continua que representa el peso de fluencia en el punto de control k .

Además, tenemos que tener en cuenta algunas restricciones que las máquinas de VMAT cumplen. En las máquinas de VMAT es común la interdigitalización. También habrá un máximo de distancia que las hojas podrán recorrer entre puntos de control consecutivos. Además, el máximo de peso de fluencia esta limitado. Hay también un limite máximo y mínimo de dosis permitida. Por lo tanto, tenemos la siguiente formulación:

$$\text{máx} \quad 100 \sum_{v \in V_t} x_v - \sum_{v \in V_0} d_v - \sum_{k \in K} z^k \quad (2.1)$$

$$\text{s.a} \quad \sum_{(l,r) \in L} y_{i(l,r)}^k = 1 \quad \forall i \in I, \forall k \in K \quad (2.2)$$

$$\sum_{\tilde{r}=l+1}^{n+1} y_{i(l,\tilde{r})}^k + \sum_{\tilde{r}=1}^l \sum_{\tilde{l}=0}^{\tilde{r}-1} y_{(i+1)(\tilde{l},\tilde{r})}^k \leq 1 \quad (2.3)$$

$$\forall i \in I \setminus \{m\}, \forall l \in J' \setminus \{0\}, \forall k \in K$$

$$\sum_{\tilde{l}=0}^{r-1} y_{i(\tilde{l},r)}^k + \sum_{\tilde{l}=r}^n \sum_{\tilde{r}=\tilde{l}+1}^{n+1} y_{(i+1)(\tilde{l},\tilde{r})}^k \leq 1 \quad (2.4)$$

$$\forall i \in I \setminus \{m\}, \forall r \in J' \setminus \{0\}, \forall k \in K$$

$$\sum_{\tilde{r}=0}^{r-\delta-1} \sum_{\tilde{l}=0}^{\tilde{r}-1} y_{i(\tilde{l},\tilde{r})}^{k+1} + \sum_{\tilde{r}=r+\delta+1}^{n+1} \sum_{\tilde{l}=0}^{\tilde{r}-1} y_{i(\tilde{l},\tilde{r})}^{k+1} \leq 1 - y_{i(l,r)}^k \quad (2.5)$$

$$\forall i \in I, \forall (l,r) \in L, \forall k \in K \setminus \{\eta\}$$

$$\sum_{\tilde{l}=0}^{l-\delta-1} \sum_{\tilde{r}=\tilde{l}+1}^{n-1} y_{i(\tilde{l},\tilde{r})}^{k+1} + \sum_{\tilde{l}=l+\delta+1}^n \sum_{\tilde{r}=\tilde{l}+1}^{n+1} y_{i(\tilde{l},\tilde{r})}^{k+1} \leq 1 - y_{i(l,r)}^k \quad (2.6)$$

$$\forall i \in I, \forall (l,r) \in L, \forall k \in K \setminus \{\eta\}$$

$$z^k - z^{k+1} \leq \Delta \quad \forall k \in K \quad (2.7)$$

$$z^{k+1} - z^k \leq \Delta \quad \forall k \in K \quad (2.8)$$

$$d_v = \sum_{k \in K} \sum_{i \in I} \sum_{j \in J} z^k D_{ijv}^k \sum_{(l,r) \in L, l < j < r} y_{i(l,r)}^k \quad \forall v \in V \quad (2.9)$$

$$d_v \geq L_v \quad \forall v \in V_t \quad (2.10)$$

$$d_v \leq U_v \quad \forall v \in V \quad (2.11)$$

$$d_v \geq \bar{d} \cdot x_v \quad \forall v \in V_t \quad (2.12)$$

$$0 \leq z^k \leq \bar{M}; \quad x \in \{0, 1\}^{|V_t|}; \quad y \in \{0, 1\}^{|I| \times |L|} \quad (2.13)$$

El objetivo de (2.1) es dar la dosis deseada al mayor número de voxels posibles en el tumor, al mismo tiempo que intentamos dañar lo menos posible a los voxels sanos y empleando, en cada punto de control, el peso de fluencia estrictamente necesario.

Explicamos ahora las restricciones. Las restricciones (2.2) aseguran que sólo haya una abertura en cada fila, y una forma en cada punto de control. Las restricciones (2.3) y (2.4) son las restricciones interhoja (no permiten la interdigitalización), es decir, las restricciones que aseguran que las hojas de la derecha (izquierda) en la fila $i + 1$ no puedan solaparse con las hojas de la izquierda (derecha) en la fila i . Recordamos que algunos MLCs permiten la interdigitalización (es decir, no serían necesarias estas dos últimas restricciones).

Las restricciones (2.5) y (2.6) hacen que las hojas del MLC no se muevan más de δ columnas entre dos puntos de control sucesivos. De forma similar, para VMAT, tenemos las restricciones (2.7) y (2.8) que limitan la diferencia del peso de fluencia entre puntos de control consecutivos en Δ .

Las restricciones (2.10) y (2.11) hacen el límite inferior y superior de dosis sean satisfechos, y (2.12) determina que la dosis dada al vóxel v sea al menos la dosis deseada \bar{d} .

Las restricciones (2.9) se deben a que las dosis que un vóxel recibe (d_v) depende del peso de fluencia dado y de la abertura de las hojas del MLC en cada punto de control. De esta forma, tenemos que la expresión es no lineal. Podemos definir una nueva variable \bar{z}_{ij}^k que indica la cantidad de peso de fluencia dada en el punto de control k por el bixel (i, j) del MLC, de forma que podamos redefinir d_v para cada $v \in V$ linealmente como:

$$d_v = \sum_{k \in K} \sum_{i \in I} \sum_{j \in J} \bar{z}_{ij}^k D_{ijv}^k \quad (2.14)$$

Para finalizar la linealización, añadimos las siguientes restricciones para todo $k \in K$, $i \in I$, $j \in J$:

$$\bar{z}_{ij}^k \leq \bar{M} \sum_{(l,r) \in L, l < j < r} y_{i(l,r)}^k, \quad (2.15)$$

$$\bar{z}_{ij}^k \leq z^k, \quad (2.16)$$

$$\bar{z}_{ij}^k \geq \bar{M}(-1 + \sum_{(l,r) \in L, l < j < r} y_{i(l,r)}^k) + z^k, \quad (2.17)$$

$$\bar{z}_{ij}^k \geq 0. \quad (2.18)$$

Con estas restricciones, si $\sum_{(l,r) \in L, l < j < r} y_{i(l,r)}^k = 0$, \bar{z}_{ij}^k es forzada a ser 0, y si $\sum_{(l,r) \in L, l < j < r} y_{i(l,r)}^k = 1$ entonces $\bar{z}_{ij}^k = z^k$.

Finalmente, (2.13) son las restricciones de rango.

Sustituyendo las dosis lineales (2.14) en las correspondientes ecuaciones (2.10)-(2.12) y añadiendo las restricciones (2.15)-(2.18), el problema se define como $z_{VMAT} = \max \{(1) \mid (x, y, z, \bar{z}) \in X_{VMAT}\}$, donde $X_{VMAT} = \{(2.2) - (2.13), (2.15) - (2.18)\}$.

2.1.3. Desigualdades válidas

En esta sección, mejoramos la formulación considerando desigualdades más fuertes que reemplazarán a algunas de las anteriores. Además, el número de estas desigualdades es igual al número de desigualdades que reemplazan, por lo tanto, no habrá ningún coste computacional adicional.

Las siguientes desigualdades dominan a (2.3) y (2.4) respectivamente:

$$\sum_{\tilde{r}=l+1}^{n+1} \sum_{\tilde{l}=l}^{\tilde{r}} y_{i(\tilde{l},\tilde{r})}^k + \sum_{\tilde{r}=1}^l \sum_{\tilde{l}=0}^{\tilde{r}-1} y_{(i+1)(\tilde{l},\tilde{r})}^k \leq 1 \quad (2.19)$$

$$\forall i \in I \setminus \{m\}, \forall l \in J' \setminus \{0\}, \forall k \in K$$

$$\sum_{\tilde{l}=0}^{r-1} \sum_{\tilde{r}=\tilde{l}+1}^r y_{i(\tilde{l},r)}^k + \sum_{\tilde{l}=r}^n \sum_{\tilde{r}=\tilde{l}+1}^{n+1} y_{(i+1)(\tilde{l},\tilde{r})}^k \leq 1 \quad (2.20)$$

$$\forall i \in I \setminus \{m\}, \forall r \in J' \setminus \{0\}, \forall k \in K.$$

La diferencia entre las desigualdades (2.19) y las desigualdades (2.3) es que las desigualdades (2.3) fijan la posición izquierda de la aberturas de las hojas en la fila i , sin embargo, (2.19) no la fija. Esto hace que cada desigualdad de (2.19) contenga mas variables que la correspondiente en (2.3) y por lo tanto (2.19) domina a (2.3). De la misma forma ocurre con (2.20) y (2.4) pero con la posición de la derecha de la abertura.

Proposición 2.1.1. *Las siguientes desigualdades son válidas y dominan a (2.12):*

$$d_v - L_v \geq (\bar{d} - L_v)x_v \quad \forall v \in V. \quad (2.21)$$

Demostración.

Es obvio que si $L_v = 0$ para todo $v \in V$, entonces (2.21) es la misma que (2.12). Si $L_v > 0$, como $L_v \geq L_v \cdot x_v$ (ya que $x_v \in \{0, 1\}$) y además se cumple (2.12), por lo tanto obtenemos (2.21).

Falta por ver la dominancia, es decir, tenemos que ver que si se cumple (2.21) entonces se cumple (2.12). En el caso de que $L_v = 0$ es obvio por lo mencionado al principio de la prueba. Supongamos que se cumple (2.21) y $L_v > 0$, como $L_v \geq L_v \cdot x_v$, entonces se cumple (2.12). \square

Definición 2.1.2. La dosis acumulada, por unidad de peso de fluencia, desde la columna l hasta la r será denotada con $D_{i,l,r,v}^k = \sum_{j=l}^r D_{ijv}^k$.

Proposición 2.1.3. Para todo $k \in K$, $i \in I$, $j \in J$, las desigualdades

$$z^k - \bar{z}_{ij}^k \leq \sum_{(l,r) \in \mathcal{L}, l \geq j \vee r \leq j} \min\{\bar{M}, \min_{v \in V} \frac{U_v}{D_{i,l+1,r-1,v}^k}\} y_{i(l,r)}^k \quad (2.22)$$

son válidas para el problema de VMAT y dominan a (2.17).

Demostración.

Debido a la restricción (2.2) tenemos:

$$\sum_{(l,r) \in \mathcal{L}, l \geq j \vee r \leq j} y_{i(l,r)}^k = 1 - \sum_{(l,r) \in \mathcal{L}, l < j < r} y_{i(l,r)}^k, \quad \forall k \in K, i \in I, j \in J.$$

Si, para algún $(l, r) \in \mathcal{L}$ tal que $l \geq j$ o $r \leq j$, se verifica $y_{i(l,r)}^k = 1$, entonces $\bar{z}_{ij}^k = 0$, y $z^k \leq U_v / D_{i,l+1,r-1,v}^k$ se satisface debido a (2.11). Por otro lado, si para algún $(l, r) \in \mathcal{L}$ tal que $l < j < r$, $y_{i(l,r)}^k = 1$, entonces $\bar{z}_{ij}^k = z^k$. Por lo tanto, (2.22) es válida. Además, como $\min\{\bar{M}, \frac{U_v}{D_{i,l+1,r-1,v}^k}\} \leq \bar{M}$, (2.22) domina a (2.17). \square

Corolario 2.1.4. Para todo $k \in K$, $i \in I$, $j \in J$, las desigualdades

$$z^k \leq \sum_{(l,r) \in \mathcal{L}, l < j < r} \min\{\bar{M}, \min_{v \in V} \frac{U_v}{D_{i,l+1,r-1,v}^k}\} y_{i(l,r)}^k \quad (2.23)$$

son válidas para el problema de VMAT y dominan a (2.15).

La prueba de este corolario es similar a la de la Proposición 2.1.3.

Proposición 2.1.5. Las siguientes desigualdades son válidas para el problema de VMAT:

1. Para todo $k \in K$, $i \in I$, $j, j' \in J$:

$$\bar{z}_{ij}^k - \bar{z}_{ij'}^k \leq \sum_{\substack{(l,r) \in L \text{ t.q.} \\ (l < j < r) \wedge (l \geq j' \vee r \leq j')}} \min\{\bar{M}, \min_{v \in V} \frac{U_v}{D_{i,l+1,r-1,v}^k}\} y_{i(l,r)}^k. \quad (2.24)$$

2. Para todo $k \in K$, $i, i' \in I$, $j, j' \in J$:

$$\bar{z}_{ij}^k - \bar{z}_{i'j'}^k \geq \left(\sum_{(l,r) \in L, l < j < r} \min\{\bar{M}, \min_{v \in V} \frac{U_v}{D_{i,l+1,r-1,v}^k}\} y_{i(l,r)}^k \right) - \bar{M}. \quad (2.25)$$

Demostración.

1. Si para algún (l, r) se verifica $y_{i(l,r)}^k = 1$ con $l < j < r$ y $l \geq j' \vee r \leq j'$, entonces $\bar{z}_{ij'}^k = 0$. Además, por (2.16) y (2.17) se verifica $\bar{z}_{ij}^k = z^k$. Por tanto tendríamos:

$$z^k \leq \sum_{(l,r) \in L, l < j < r} \min\{\bar{M}, \min_{v \in V} \frac{U_v}{D_{i,l+1,r-1,v}^k}\} y_{i(l,r)}^k$$

que es (2.23), y por lo tanto se cumpliría.

Si para algún (l, r) se verifica $y_{i(l,r)}^k = 1$ con $l < j < r$ y $l < j' < r$, entonces $\bar{z}_{ij}^k = \bar{z}_{ij'}^k$, por lo que tendríamos:

$$0 \leq \sum_{\substack{(l,r) \in L \text{ t.q.} \\ (l < j < r) \wedge (l \geq j' \vee r \leq j')}} \min\{\bar{M}, \min_{v \in V} \frac{U_v}{D_{i,l+1,r-1,v}^k}\} y_{i(l,r)}^k \quad (2.26)$$

y se cumple debido a que el lado de la derecha de la desigualdad es un sumatorio de números mayores o iguales a cero.

Si para algún (l, r) se verifica $y_{i(l,r)}^k = 1$ con $l \geq j \vee r \leq j$ y $l < j' < r$, entonces $\bar{z}_{ij}^k = 0$ y el sumatorio sería 0. Por tanto tendríamos que $\bar{z}_{ij'}^k \geq 0$ que es (2.18).

Por último, si para algún (l, r) se verifica $y_{i(l,r)}^k = 1$ con $l \geq j \vee r \leq j$ y $l \geq j' \vee r \leq j'$, entonces $\bar{z}_{ij}^k = 0 = \bar{z}_{ij'}^k = 0$ y tendríamos de nuevo (2.26).

□

Buscando en diferentes artículos citados en Akartunali et al. [1] no ha sido posible encontrar la prueba de la segunda desigualdad.

2.2. Análisis de poliedros

En esta sección, estudiamos el poliedro del problema planteado. Primero, hacemos una lista de suposiciones para que el modelo sea más realista y no trivial:

- $\sum_{k \in K, i \in I, j \in J} \bar{M} D_{ijv}^k \geq U_v, \forall v \in V$. En otro caso, podemos establecer $U_v = \sum_{k \in K, i \in I, j \in J} \bar{M} D_{ijv}^k$. Normalmente, en la práctica, $\sum_{k \in K, i \in I, j \in J} \bar{M} D_{ijv}^k \gg U_v$.
- $\bar{d} \leq U_v, \forall v \in V_t$. En otro caso, $x_v = 0$ y la variable puede ser eliminada del problema. Para hacer el problema más interesante, asumiremos $\bar{d} < U_v$.
- $L_v < \bar{d}, v \in V_t$. En otro caso, con la función objetivo actual, se tendrá $x_v = 1$ para cualquier solución factible.
- $L_v > 0$ y $D_{ijv}^k > 0, \forall k \in K, i \in I, j \in J$.

El último apartado asegura que los politopos sean no triviales (es decir, cuando $D_{ijv}^k = 0$, podemos eliminar el bixel (i, j) del problema; por otra parte, si tenemos $L_v = 0$ permitiríamos que una posible solución del problema fuera, para todo $v \in V, k \in K, i \in I$ y $(l, r) \in \mathcal{L}, z^k = x_v = y_{i(l,r)}^k = d_v = 0$).

A continuación, vamos a ver subproblemas que pueden ser analíticamente estudiados y pueden proporcionar una mejor visión del problema. Denotamos por $P_{i \times j \times k \times v}$ a la envolvente convexa de un problema de i filas, j columnas, k puntos de control y v voxels.

2.2.1. Estudio del politopo $P_{1 \times n \times |K| \times 1}$

En esta sección estudiaremos los politopos $P_{1 \times n \times |K| \times 1}$, es decir, la envolvente convexa del problema con una fila, n columnas, $|K|$ puntos de control y un vóxel. En esta sección omitiremos los índices de las filas y los voxels.

Debido a que tenemos una sola fila, en este estudio podemos eliminar las restricciones interhoja. Además, el problema con un solo vóxel nos proporcionará una mejor visión de las desigualdades propuestas para múltiples voxels en el problema original, ya que, en este caso, las aberturas de las hojas del MLC y el peso de fluencia en cada punto de control no sería necesario calcularlos. En esta sección utilizaremos la notación $D_{l,r}^k = \sum_{j=l}^r D_j^k$ para $k \in K$, y L para representar a L_v ya que solo hay un vóxel. Además, observamos que $|\mathcal{L}| = (n+1)(n+2)/2$.

Proposición 2.2.1. *La dimensión de $P_{1 \times n \times |K| \times 1}$ es $|K| |\mathcal{L}| + n |K| + 1$ cuando $\overline{M} D_{1,n}^k \geq L$ para cada punto de control $k \in K$, con $|K| \geq 4$.*

Demostración.

Observamos que hay $|K| |\mathcal{L}|$ elementos en el conjunto $\{y_{(l,r)}^k : (l,r) \in \mathcal{L}, k \in K\}$, $n |K|$ elementos en el conjunto $\{z_j^k : j \in J, k \in K\}$, $|K|$ elementos en $\{z^k : k \in K\}$ y 1 elemento en el conjunto $\{x_v : v \in V_t\}$. Entonces hay en total $|K| |\mathcal{L}| + n |K| + |K| + 1$ variables y $|K|$ igualdades (que serían las igualdades (2.2) para este caso). Por lo tanto $\dim(P_{1 \times n \times |K| \times 1}) \leq |K| |\mathcal{L}| + n |K| + 1$. El objetivo ahora es demostrar que $\dim(P_{1 \times n \times |K| \times 1}) \geq |K| |\mathcal{L}| + n |K| + 1$, y para ello vamos a hacer una lista de $|K| |\mathcal{L}| + n |K| + 2$ puntos afínmente independientes. Tomamos $\epsilon > 0$ un número pequeño, $\bar{k}, \hat{k} \in K$ con $\bar{k} \neq \hat{k}$ y elegimos un $\tau \in \{0, \dots, n\}$ arbitrario. Con esto tenemos tres casos:

1. Tenemos en total $|K| + 2$ puntos con $y_{(\tau, \tau+1)}^k = 1$ para todo $k \in K \setminus \{\hat{k}\}$ y $y_{(0,n)}^{\hat{k}} = 1$; y el resto de variables se distribuyen de la siguiente manera:

a) Una solución con

$$z^k = z_{j'}^k = \begin{cases} \frac{L}{D_{1,n}^k} & \text{para todo } j' = 1, \dots, n \text{ y } k = \hat{k} \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Y 0 todas las variables restantes.

b) Una solución con

$$z^k = z_{j'}^k = \begin{cases} \frac{U}{D_{1,n}^k} & \text{para todo } j' = 1, \dots, n \text{ y } k = \hat{k} \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$x = 1$ y 0 todas las variables restantes.

c) Una solución con

$$z^k = z_{j'}^k = \begin{cases} \frac{L+\epsilon}{D_{1,n}^k} & \text{para todo } j' = 1, \dots, n \text{ y } k = \hat{k} \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Y 0 todas las variables restantes.

- d) $|K| - 1$ soluciones, una para cada $k \in K \setminus \{\hat{k}\}$, con $z^{\hat{k}} = z_{j'}^{\hat{k}} = \frac{L}{D_{1,n}^{\hat{k}}}$, para todo $j' = 1, \dots, n$; $z^k = \kappa$, para algún $0 < \kappa \leq \overline{M}$, y 0 todas las demás variables.

2. Hay $|K|(|\mathcal{L}| - 1)$, uno por cada $k \in K$ y por cada $(l, r) \in \mathcal{L}_k$, donde

$$\mathcal{L}_k = \begin{cases} \mathcal{L} \setminus \{(0, n+1)\} & \text{si } k = \widehat{k} \\ \mathcal{L} \setminus \{(\tau, \tau+1)\} & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Tomamos $y_{(l,r)}^k = 1$ para algún $(l, r) \in \mathcal{L}_k$ fijo; $y_{(\tau, \tau+1)}^{k'} = 1$ para todo $k' \in K \setminus \{k, \beta\}$, con $\beta = \bar{k}$ si $k = \widehat{k}$ y $\beta = \widehat{k}$ en otro caso; $y_{(0, n+1)}^\beta = 1$; $\bar{z}_{j'}^\beta = L/D_{1,n}^\beta$, para todo $j' = 1, \dots, n$; $z^\beta = L/D_{1,n}^\beta$; y las variables restantes son iguales a 0.

3. Tenemos $n|K|$ puntos, uno por cada $k \in K$ y cada $j = 1, \dots, n$, dados como $y_{(j-1, j+1)}^k = 1$; $z^k = \bar{z}_j^k = L/nD_j^k$; $y_{(0, n+1)}^\beta = 1$, con $\beta = \bar{k}$ si $k = \widehat{k}$ y $\beta = \widehat{k}$ en otro caso; $y_{(\tau, \tau+1)}^{k'} = 1$, para todo $k' \in K \setminus \{k, \beta\}$, con β como antes; $\bar{z}_{j'}^\beta = z^\beta = (n-1)L/D_{1,n}^\beta$, para todo $j' = 1, \dots, n$ y β como antes; y todas las demás variables iguales a 0.

Para $k = \bar{k}$, como tenemos $\bar{z}_j^{\bar{k}} > 0$, la única manera de obtener esto es mediante alguna combinación lineal de otros vectores con $\bar{z}_j^{\bar{k}} > 0$. Sin embargo, los únicos vectores con $\bar{z}_j^{\bar{k}} > 0$ tienen $y_{(0, n+1)}^{\widehat{k}} = 0$, y no $y_{(0, n+1)}^{\widehat{k}} = 1$ como necesitamos. Por lo tanto, estos últimos vectores son afínmente independientes con los introducidos anteriormente. De forma similar se prueba para el caso $k = \bar{k}$.

□

Proposición 2.2.2. *Las siguientes desigualdades son facetas de $P_{1 \times n \times |K| \times 1}$, con la condición $|K| \geq 4$:*

1. $x \geq 0$;
2. $x \leq 1$ cuando $\overline{MD}_{1,n}^k > \bar{d}$, $\forall k \in K$ y $\bar{d} < U$;
3. $y_{(l,r)}^k \geq 0$, $\forall k \in K$ y $\forall (l, r) \in \mathcal{L}$;
4. $\bar{z}_j^k \geq 0$, $\forall k \in K$ y $\forall j \in \{1, \dots, n\}$;
5. $\bar{z}_j^k \leq z^k$, $\forall k \in K$ y $\forall j \in \{1, \dots, n\}$.

Demostración.

1. Es sencillo, ya que uno puede simplemente eliminar el último punto de la prueba de la Proposición 2.2.1 y obtener un número suficiente de puntos afínmente independientes con $x_v = 0$.

2. Este también es sencillo, ya que uno puede simplemente reutilizar todos los casos utilizados en la prueba de la Proposición 2.2.1 (excepto para el caso (1b)) con las siguientes modificaciones menores para satisfacer $x_v = 1$:
 - a) Reemplazamos L por U en todos los casos;
 - b) En el caso (1c), $L + \epsilon$ lo cambiamos por $U - \epsilon$, para algún $\epsilon > 0$ tal que $\epsilon < U - \bar{d}$; y
 - c) $x_v = 0$ lo reemplazamos por $x_v = 1$ en todos los casos.
3. Tenemos dos casos: a) $y_{(l,r)}^k$ para todo $k \in K$ y $r \neq l+2$; y b) $y_{(l,r)}^k$ para todo $k \in K$ y $r = l+2$. Tomamos $\bar{k}, \hat{k} \in K$ con $\bar{k} \neq \hat{k}$.
 - a) Podemos utilizar todos los vectores construidos en la prueba de la Proposición 2.2.1, excepto para el vector con $y_{(l,r)}^k = 1$, y para los casos donde $r = l+1$, tomaremos $(\tau, \tau+1) \in \{(h, h+1) | h = \dots, n\} \setminus \{(l, r)\}$.
 - b) De los vectores construidos en la prueba de la Proposición 2.2.1, para todo $y_{(j-1,j+1)}^k$ donde $k \in K$ y $j \in \{0, \dots, n\}$, hay exactamente dos vectores con $y_{(j-1,j+1)}^k = 1$. Se eliminan ambos vectores, se utiliza todo el resto de los vectores, y luego se añade el siguiente vector: $y_{(j-1,j+2)}^k = 1$, cuando $j \leq n-1$, $z^k = \bar{z}_j^k = \bar{z}_{j+1}^k = \frac{L}{nD_{j,j+1}^k}$; (o, $y_{(j-2,j+1)}^k = 1$, cuando $j = n$, $z^k = \bar{z}_{j-1}^k = \bar{z}_j^k = \frac{L}{nD_{j-1,j}^k}$;) $y_{(0,n+1)}^\beta = 1$, con $\beta = \bar{k}$ si $k = \hat{k}$ y $\beta = \hat{k}$ en otro caso; $z^\beta = \bar{z}_{j'}^\beta = \frac{(n-1)L}{nD_{1,n}^\beta}$, para todo $j' = 1, \dots, n$ y β como antes; $y_{(\tau,\tau+1)}^{k'} = 1$, para todo $k' \in K \setminus \{k, \beta\}$ y β como antes; y todas las demás variables iguales a 0.
4. Esta prueba es similar al caso 3a. Reutilizamos todos los vectores afínmente independientes usados en la prueba de la Proposición 2.2.1, excepto el vector con $\bar{z}_j^k = 0$, con $\hat{k} \neq k$ y $\bar{k} \neq k$.
5. En la prueba de la Proposición 2.2.1 hay n vectores con $\bar{z}_j^k - z^k \neq 0$ para cada $j \in \{1, \dots, n\}$ y para cada $k \in K$. Uno de estos vectores está en el caso 1d, podemos simplemente eliminar este punto ya que la dimensión de la faceta es uno menos que la del politopo. El resto de los $n-1$ vectores con $\bar{z}_j^k - z^k \neq 0$ aparecen en el caso 3, con $\alpha \in \{1, \dots, n\} \setminus \{j\}$. Estos vectores son los siguientes: $y_{(\alpha-1,\alpha+1)}^k = 1$; $z^k = \bar{z}_\alpha^k = L/nD_j^k$ (mientras que $\bar{z}_j^k = 0$, por lo tanto $z^k \neq \bar{z}_j^k$);

$y_{(0,n+1)}^\beta = 1$, con $\beta = \bar{k}$ si $k = \hat{k}$ y $\beta = \hat{k}$ en otro caso; $y_{(\tau,\tau+1)}^{k'} = 1$, para todo $k' \in K \setminus \{k, \beta\}$, con β como antes; $\bar{z}_{j'}^\beta = z^\beta = (n-1)L/D_{1,n}^\beta$, para todo $j' = 1, \dots, n$ y β como antes; y todas las demás variables iguales a 0.

Eliminando estos vectores y reemplazándolos por los siguientes $n-1$ vectores, donde establecemos que $y_{(j-1,j+\gamma)}^k$ para $\gamma = 2, \dots, n+1-j$ (hay $n-j$ por cada k), y $y_{(j-\sigma,j+1)}^k$ para $\sigma = 0, \dots, j-2$ (hay $j-2$ por cada k) toman el valor 1. Podemos definir formalmente estos vectores de la siguiente manera: $y_{(j-1,j+\gamma)}^k = 1$, $z^k = \bar{z}_j^k = \dots = \bar{z}_{j+\gamma-1}^k = \frac{L}{nD_{j,j+\gamma-1}^k}$ (o $y_{(j-\sigma,j+1)}^k = 1$, $z^k = \bar{z}_{j-\sigma+1}^k = \dots = \bar{z}_j^k = \frac{L}{nD_{j-\sigma+1,j}^k}$); $y_{(0,n+1)}^\beta = 1$, con $\beta = \bar{k}$ si $k = \hat{k}$ y $\beta = \hat{k}$ en otro caso; $y_{(\tau,\tau+1)}^{k'} = 1$, para todo $k' \in K \setminus \{k, \beta\}$, con β como antes; $\bar{z}_{j'}^\beta = z^\beta = (n-1)L/D_{1,n}^\beta$, para todo $j' = 1, \dots, n$ y β como antes; y todas las demás variables iguales a 0. \square

Proposición 2.2.3. *Las siguientes desigualdades son facetas no triviales de $P_{1 \times n \times |K| \times 1}$:*

1. $d_v - L_v \geq (\bar{d} - L_v)x_v$
2. $z^k - \bar{z}_j^k \leq \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l \geq j \vee r \leq j}} \min\{\bar{M}, U_v/D_{l+1,r-1}^k\} y_{(l,r)}^k.$

Demostración.

1. Para demostrar esta que la desigualdad $d_v - L_v \geq (\bar{d} - L_v)x_v$ es una faceta utilizaremos los vectores presentados en la prueba de la Proposición 2.2.1. Como se debe cumplir que $d_v = L_v$ cuando $x_v = 0$, y $d_v = \bar{d}$ cuando $x = 1$ hacemos la siguiente modificación en esa prueba: eliminamos el vector presentado en el caso 1c, y en el caso 1b cambiamos U por \bar{d} .
2. De nuevo, utilizamos los vectores presentados en la prueba de la Proposición 2.2.1 como punto de partida. Primero, observamos que necesitamos construir vectores que satisfagan

$$z^k - \bar{z}_j^k \leq \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l \geq j \vee r \leq j}} \min\{\bar{M}, U_v/D_{l+1,r-1}^k\} y_{(l,r)}^k. \quad (2.27)$$

La mayoría de los vectores presentados en dicha prueba satisfacen (2.27), a menos que se indique en la lista de modificaciones presentada a continuación. Los tres casos siguientes satisfacen (2.27):

- a) Tenemos $y_{(l,r)}^k = 1$, para $l < j < r$, en cuyo caso el lado de la derecha de (2.27) es igual a 0. Esto significa que o bien se tiene $z^k = \bar{z}_j^k = 0$ (Caso 2 de la prueba de la Proposición 2.2.1) o $z^k = \bar{z}_j^k = \lambda$ con $\lambda \neq 0$ (Caso 3 de la prueba de la Proposición 2.2.1 con $y_{(j-1,j+1)}^k = 1$ y $z^k = \bar{z}_j^k = L/nD_j^k$).
- b) Tenemos $y_{(l,r)}^k = 1$, para $j \leq l$ o $j \geq r$, y $r = l + 1$. En este caso $\bar{z}_j^k = 0$ y la parte de la derecha de la desigualdad es también igual a 0. En todos los casos, menos uno, presentados en la prueba de la Proposición 2.2.1 referidos a este $y_{(l,r)}^k$ tenemos $z^k = \bar{z}_j^k = 0$. El único vector con este $y_{(l,r)}^k$ y con $z^k \neq \bar{z}_j^k$ aparece en el caso 1d de la prueba, donde $(l, r) = (\tau, \tau + 1)$, $z^k \neq 0$, pero $\bar{z}_j^k = 0$. Simplemente eliminamos este vector.
- c) Tenemos $y_{(l,r)}^k = 1$, para $j \leq l$ o $j \geq r$, y $r > l + 1$. De nuevo, $\bar{z}_j^k = 0$. En la prueba de la Proposición 2.2.1 hay dos casos en los que aparece, uno en el caso 2 y otra en el caso 3. Simplemente, en ambos casos, cambiamos el valor de z^k por $z^k = \min\{\bar{M}, U_v/D_{l+1,r-1}^k\}$.

□

2.2.2. Estudio del caso especial $P_{1 \times n \times 1 \times 1}$

En esta sección estudiamos un número de restricciones que definen facetas para el politopo del problema con una fila, un punto de control y un vóxel, $P_{1 \times n \times 1 \times 1}$. Este caso no nos proporcionara una visión mejor del problema general, sin embargo, lo añadimos para obtener un estudio mas completo. Omitimos los índices de las filas, puntos de control y voxels. Para que el estudio sea mas viable excluimos las posiciones en el que las hojas están cerradas, es decir, $\mathcal{L} := \mathcal{L} \setminus \{(j, j + 1) | j = 1, \dots, n\}$. Observamos, además, que los resultados presentados en la sección anterior son todavía validos para esta sección. Denotamos $D_{l,r} = \sum_{j=l}^r D_j$.

Proposición 2.2.4. *La desigualdad*

$$z - \bar{z}_j \geq \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l \geq j \vee r \leq j}} \frac{L}{D_{l+1,r-1}} y_{l,r} \quad (2.28)$$

es valida para $P_{1 \times n \times 1 \times 1}$, y domina a (2.16). Además, esta restricción define una faceta para $P_{1 \times n \times 1 \times 1}$ bajo la condición $\bar{M}D_{j''} > L, \forall j'' \in J$.

Demostración.

Primero, observamos que debido a la restricción (2.2) tenemos

$$\sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l \geq j \vee r \leq j}} y_{l,r} = 1 - \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l < j < r}} y_{l,r}.$$

Si, para algún $(l, r) \in \mathcal{L}$ tal que $l \geq j$ o $r \leq j$, se verifica $y_{l,r} = 1$, entonces $\bar{z}_j = 0$, y $z \leq L/D_{l+1,r-1}$ se satisface debido a (2.10). Por otro lado, si para algún $(l, r) \in \mathcal{L}$ tal que $l < j < r$, $y_{l,r} = 1$, entonces $\bar{z}_j \leq z$. Por lo tanto, (2.28) es válida. Que (2.28) domina a (2.16) se sigue simplemente de que $L \geq 0$.

Para probar ahora que (2.28) define una faceta, denotamos $S_j = \{(l, r) \in \mathcal{L} | l \leq j \leq r\}$, $d' = \min\{\bar{d}, \bar{M}D_j\}$. Consideramos los siguientes $\frac{n(n+1)}{2} + n + 1$ puntos afinmente independientes:

- $\frac{n(n+1)}{2}$ puntos, donde $y_{l,r} = 1$ para algún (l, r) fijo, $z = \bar{z}_j = L/D_{l+1,r-1}$ donde $l < \hat{j} < r$, y todas las demás variables iguales a 0.
- n puntos, donde $y_{l,r} = 1$ para algún $(l, r) \in S_j$ fijo, $z = \bar{z}_j = d'/D_{l+1,r-1}$ donde $l < \hat{j} < r$, y todas las demás variables iguales a 0.
- 1 punto, donde $y_{0,n+1} = 1$, $z = \bar{z}_j = \bar{d}/D_{1,n}$, $x = 1$ y todas las demás variables iguales a 0.

□

Proposición 2.2.5. *Sea $j < j'$:*

1. *La desigualdad*

$$\bar{z}_j + \bar{z}_{j'} - z \leq \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l < j \wedge j' < r}} \min\{\bar{M}, \frac{U}{D_{l+1,r-1}}\} y_{l,r} - \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l \geq \hat{j} \vee r \leq j \vee (l \geq j \wedge r \leq \hat{j})}} \frac{L}{D_{l+1,r-1}} y_{l,r} \quad (2.29)$$

es válida para $P_{1 \times n \times 1 \times 1}$, y define una facetas bajo la condición $\bar{M}D_{j''} > L$, $\forall j'' \in J$.

2. La desigualdad

$$\bar{z}_j + \bar{z}_{\hat{j}} - z \geq \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l < j \wedge \hat{j} < r}} \frac{L}{D_{l+1,r-1}} y_{l,r} - \sum_{\substack{(l,r) \in \mathcal{L} \\ l \geq \hat{j} \vee r \leq j \vee (l \geq j \wedge r \leq \hat{j})}} \min\{\bar{M}, \frac{U}{D_{l+1,r-1}}\} y_{l,r} \quad (2.30)$$

es válida para $P_{1 \times n \times 1 \times 1}$, y define una facetas bajo las condiciones $\bar{M} D_{j''} > L \forall j'' \in J$, y $\exists (l, r) \in \mathcal{L} \setminus \{(0, n+1)\}$ tal que $l \geq j$ o $\hat{j} \geq r$ y $\bar{M} D_{l+1,r-1} \geq U$.

Demostración.

Primero, observamos que debido a la restricción (2.2) tenemos una de las siguientes posibilidades:

1. $y_{l,r} = 1$ para un $(l, r) \in \mathcal{L}$ dado tal que $l < j$ y $\hat{j} < r$.
2. $y_{l,r} = 1$ para un $(l, r) \in \mathcal{L}$ dado tal que, o bien $l \geq \hat{j}$ o $r \leq j$, o $l \geq j$ y $r \leq \hat{j}$.
3. $y_{l,r} = 1$ para un $(l, r) \in \mathcal{L}$ dado tal que, o bien $l < j < r \leq \hat{j}$, o $\hat{j} > l \geq j$ y $r > \hat{j}$.

Si ocurre el caso 1, entonces $\bar{z}_j = \bar{z}_{\hat{j}} = z$ y por lo tanto la parte de la izquierda de ambas desigualdades es z , mientras la parte de la derecha es $\min\{\bar{M}, \frac{U}{D_{l+1,r-1}}\}$ en (2.29) y $\frac{L}{D_{l+1,r-1}}$ en (2.30). Por lo tanto, (2.29) se cumple debido a (2.11) y $z \leq \bar{M}$, y (2.30) se cumple debido a (2.10).

Si ocurre el caso 2, entonces $\bar{z}_j = \bar{z}_{\hat{j}} = 0$, y por lo tanto la parte de la izquierda de ambas desigualdades es $-z$, mientras la parte de la derecha es $\frac{L}{D_{l+1,r-1}}$ en (2.29) y $\min\{\bar{M}, \frac{U}{D_{l+1,r-1}}\}$ en (2.30). Por lo tanto, (2.29) se cumple debido a (2.10), y (2.30) se cumple debido a (2.11) y $z \leq \bar{M}$.

Si ocurre el caso 3, entonces las partes derechas de ambas desigualdades son 0, y se tiene o bien $\bar{z}_j = 0$ o $\bar{z}_{\hat{j}} = 0$. El que sea distinto de cero será igual a z , y por lo tanto la parte izquierda de ambas desigualdades será 0 también. Esto concluye la validación de ambas desigualdades.

Para probar que (2.29) define una facetas definimos $S_j = \{(l, r) \in \mathcal{L} \mid (l < j < r \leq \hat{j}) \vee (\hat{j} > l \geq j \wedge r > \hat{j})\}$, y definimos la siguiente lista de $\frac{n(n+1)}{2} + n + 1$ puntos afinmente independientes:

- $\frac{n(n+1)}{2}$ puntos, donde $y_{l,r} = 1$ para algún (l, r) fijo y:

- si $l < j < \hat{j} < r$, entonces $z = \bar{z}_{j''} = \min\{\bar{M}, \frac{U}{D_{l+1,r-1}}\}$ para todo $l < j'' < r$, y todas las demás variables iguales a 0.
- sino, $z = \bar{z}_{j''} = \frac{L}{D_{l+1,r-1}}$ para todo $l < j'' < r$, y todas las demás variables iguales a 0.
- n puntos, donde $y_{l,r} = 1$ para algún $(l,r) \in S_j$, $z = \bar{z}_{j''} = \frac{d'}{D_{l+1,r-1}}$ para todo $l < j'' < r$, donde $d' = \min\{\bar{d}, \min_{l < j'' < r} \bar{M}D_{j''}\}$, y todas las demás variables iguales a 0.
- 1 punto, donde $y_{0,n+1} = 1$, $z = \bar{z}_{j''} = \frac{U}{D_{1,n}}$ para todo $0 < j'' < n+1$, $x = 1$ y todas las demás variables iguales a 0.

Para probar que (2.30) define una faceta tenemos de nuevo en cuenta $S_j = \{(l,r) \in \mathcal{L} | (l < j < r \leq \hat{j}) \vee (\hat{j} > l \geq j \wedge r > \hat{j})\}$, y definimos la siguiente lista de $\frac{n(n+1)}{2} + n + 1$ puntos afinmente independientes:

- $\frac{n(n+1)}{2}$ puntos, donde $y_{l,r} = 1$ para algún (l,r) fijo y:
 - si $l < j < \hat{j} < r$, entonces $z = \bar{z}_{j''} = \frac{L}{D_{l+1,r-1}}$ para todo $l < j'' < r$, y todas las demás variables iguales a 0.
 - sino, $z = \bar{z}_{j''} = \min\{\bar{M}, \frac{U}{D_{l+1,r-1}}\}$ para todo $l < j'' < r$, y todas las demás variables iguales a 0.
- n puntos, donde $y_{l,r} = 1$ para algún $(l,r) \in S_j$, $z = \bar{z}_{j''} = \frac{d'}{D_{l+1,r-1}}$ para todo $l < j'' < r$, donde $d' = \min\{\bar{d}, \min_{l < j'' < r} \bar{M}D_{j''}\}$, y todas las demás variables iguales a 0.
- 1 punto, donde $y_{l,r} = 1$ para algún (l,r) tal que $l \geq j$ o $\hat{j} \geq r$, y $\bar{M}D_{l+1,r-1} \geq \bar{d}$, $z = \bar{z}_{j''} = \frac{U}{D_{1,n}}$ para todo $l < j'' < r$, $x = 1$ y todas las demás variables iguales a 0.

□

2.3. Resultados

En esta sección veremos los distintos resultados que podemos obtener con la formulación anteriormente descrita para distintos tipos de tumor. Para obtener estos resultados hemos utilizado el “solver” Xpress-IVE, versión 7.9, en un ordenador con Windows 2008, un procesador Intel Xeon E3 y 16 GB de RAM.

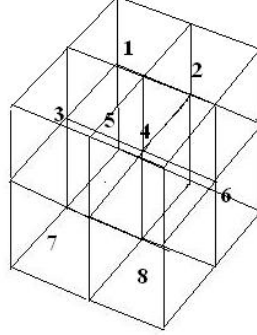


Figura 2.1: Ejemplo de un prisma cuadrangular de dimensiones $2 \times 2 \times 2$ (cubo)

Para obtener los distintos tipos de tumor hemos simulado en Xpress-IVE un prisma cuadrangular situado en el origen de coordenadas con distintas dimensiones, donde cada unidad del prisma es un vóxel del tumor o de los tejidos sanos. Es decir, si tenemos el prisma cuadrangular de dimensiones $2 \times 2 \times 2$ tendría la forma y la numeración como en la Figura 2.1:

Además, para el cálculo de los D_{ijv}^k hemos supuesto que el MLC está situado a una distancia rad del prisma y que cada bixel lanza un haz con un radio $radh$, de manera que si (x, y, z) son las coordenadas en las que está situado el bixel (i, j) abierto en el punto de control k y (x_v, y_v, z_v) son las coordenadas en las que está situado el vóxel v dentro del haz, entonces:

$$D_{ijv}^k = \frac{1}{\sqrt{(x - x_v)^2 + (y - y_v)^2 + (z - z_v)^2}}$$

Además, suponemos que para todos los casos realizados $\bar{d} = 79,2$, $L_v = 73,7$ y $U_v = 110$. Teniendo en cuenta todo, podemos ver los datos para los distintos tumores simulados en la Figura 2.2.

Para estos casos, el tiempo tardado con desigualdades válidas para los casos 2 y 5 es 5,445 segundos y 2,465 segundos, respectivamente, mientras sin desigualdades válidas es 5,164 segundos y 2,746 segundos, respectivamente. En el resto de casos hemos puesto un límite de 600 segundos y Xpress no ha podido resolverlos en ese tiempo. Esto es debido a que los casos en los que m y n son pequeños ($m = 3 = n$ en los casos 2 y 5), el número de restricciones es menor y Xpress tiene que hacer menos comprobaciones. También, si aumentamos m y n la diferencia entre la cota superior y la mejor solución encontrada también aumenta (lo que significa que el rango obtenido donde está el valor óptimo es mayor), como podemos observar en la Figura 2.5.

	Cáncer de mama			Cáncer de próstata			Cáncer de cuello		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
m	4	3	6	8	3	5	7	12	4
n	4	3	6	8	3	5	7	12	3
η	8	10	6	10	7	9	12	10	10
Dim. Prisma	5 × 10 × 5			5 × 10 × 5			6 × 4 × 4		
V_i	{62, 63, 72, 73, 112, 113, 122, 123}			{133, 134, 143, 144, 183, 184, 193, 194}			{38, 39, 42, 43, 62, 63, 66, 67}		
δ	2	1	2	3	2	2	3	4	4
Δ	4	5	7	3	8	8	4	5	5
\bar{M}	10	12	14	7	20	20	9	12	12
$radh$	0,25	0,25	0,25	0,3	0,3	0,25	0,25	0,15	0,25

Figura 2.2: Datos para la realización de nueve casos distintos

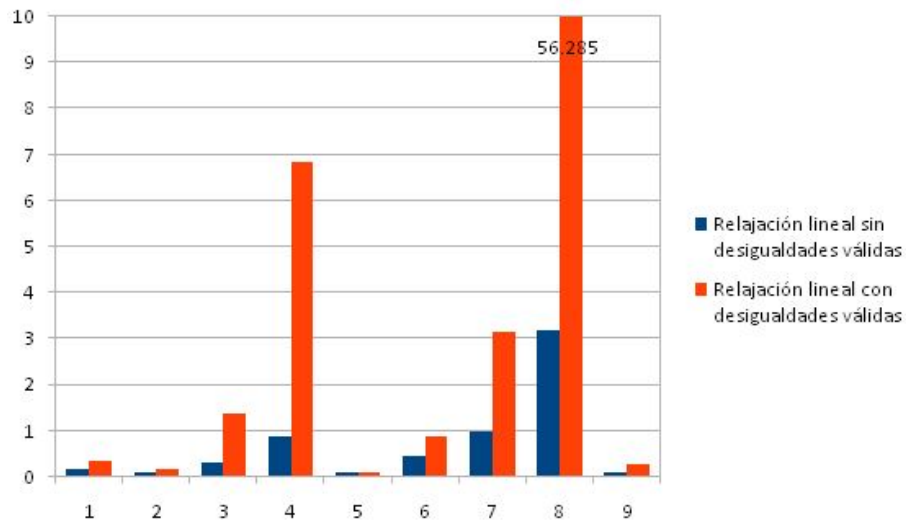


Figura 2.3: Tiempo tardado (en segundos) en la resolución de cada caso

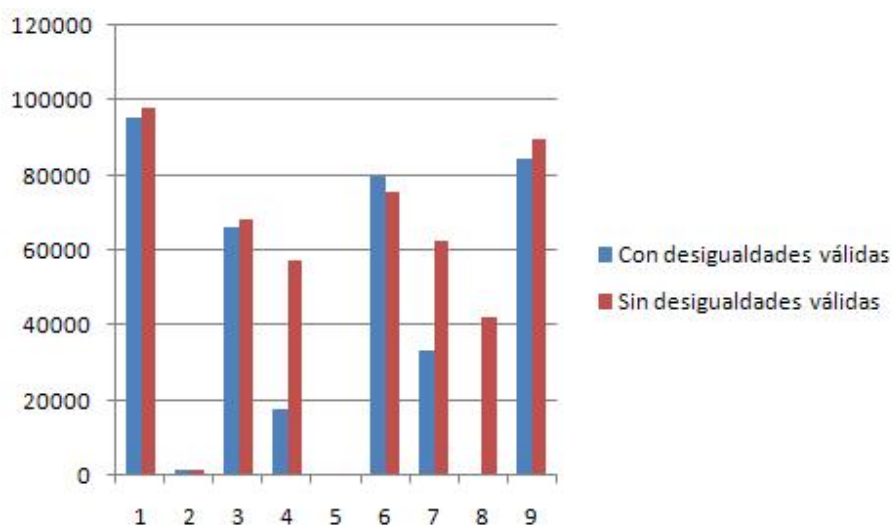


Figura 2.4: Número de nodos del árbol de ramificación

En este tiempo vemos en la Figura 2.5 cómo el problema con desigualdades válidas obtiene mejores resultados que sin ellas, ya que con desigualdades válidas, se obtiene una solución entera mejor o igual que sin ellas, y una cota superior menor que sin ellas. Además, también podemos observar que en la relajación lineal con desigualdades válidas se obtiene un valor óptimo menor que en la relajación lineal sin desigualdades válidas. Es decir, el salto de dualidad es menor con desigualdades válidas.

Quedándonos entonces con los resultados obtenidos del problema con desigualdades válidas, podemos ver en la Figura 2.6 para cada caso el número de voxels en el tumor que hemos conseguido dar la dosis deseada. Vemos como en los tres últimos casos ningún vóxel en el tumor recibe la dosis deseada (aunque se quedan muy cerca), pero al mismo tiempo podemos ver en la Figura 2.9 que el resto de vóxels recibe también menos dosis que en los demás casos.

Analizando los tres primeros casos (simulación del tumor en la mama), observamos la Figura 2.7, vemos cómo el tercer caso parece ser mejor que los anteriores ya que los voxels mas alejados del tumor reciben una dosis baja, y los voxels cercanos al tumor y los del propio tumor reciben una dosis más elevada.

Analizando ahora los siguientes tres casos (simulación del tumor en la próstata), observando la Figura 2.8, vemos cómo los resultados parecen ser mejores que en los tres primeros, debido a que sólo reciben una dosis elevada los voxels cercanos al tumor y los del propio tumor. El caso número seis parece ser el mejor de estos tres.

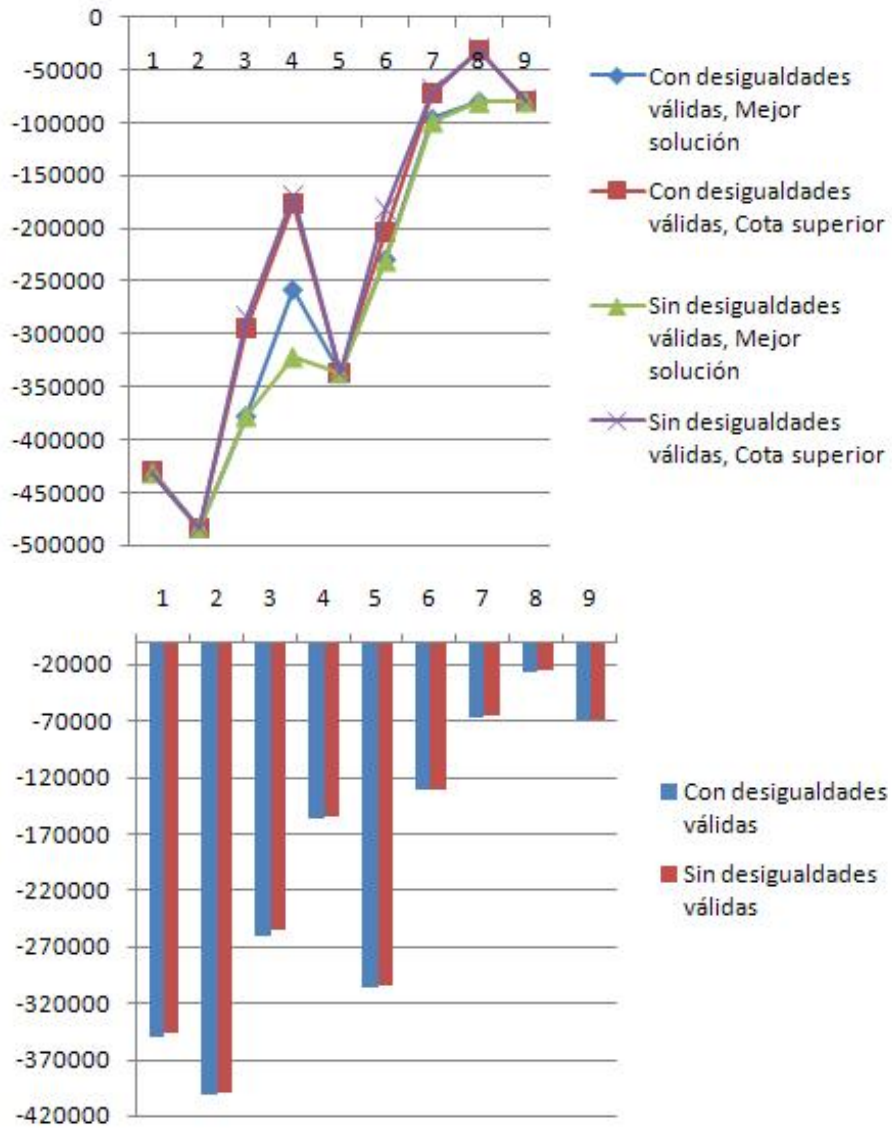


Figura 2.5: Comparación de los resultados del problema (arriba) y su relajación lineal (abajo)

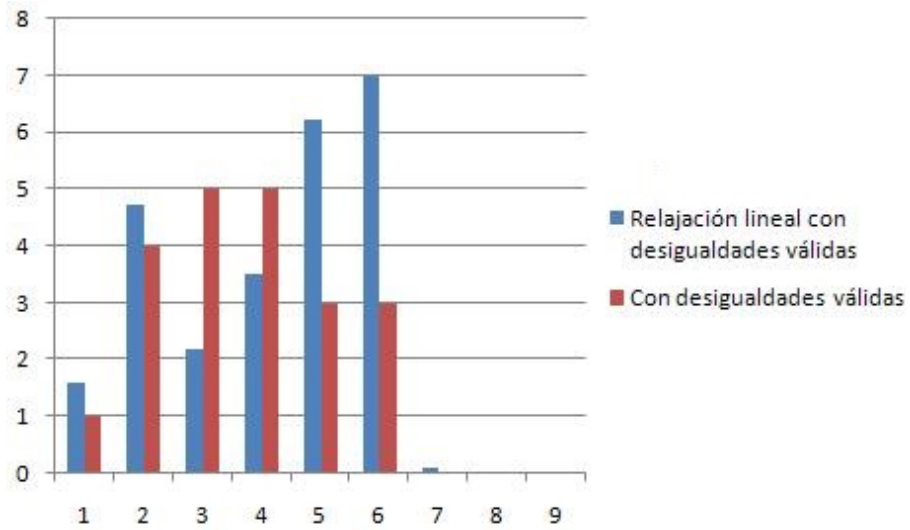


Figura 2.6: Número de voxels en V_t que reciben la dosis deseada

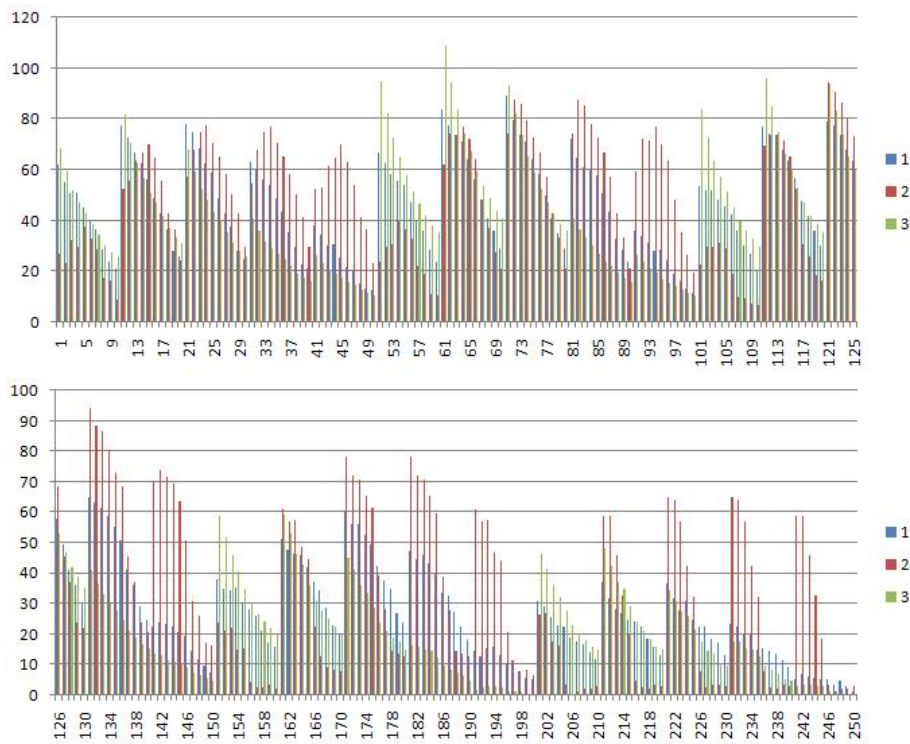


Figura 2.7: Dosis recibida por cada vóxel de los casos 1, 2 y 3

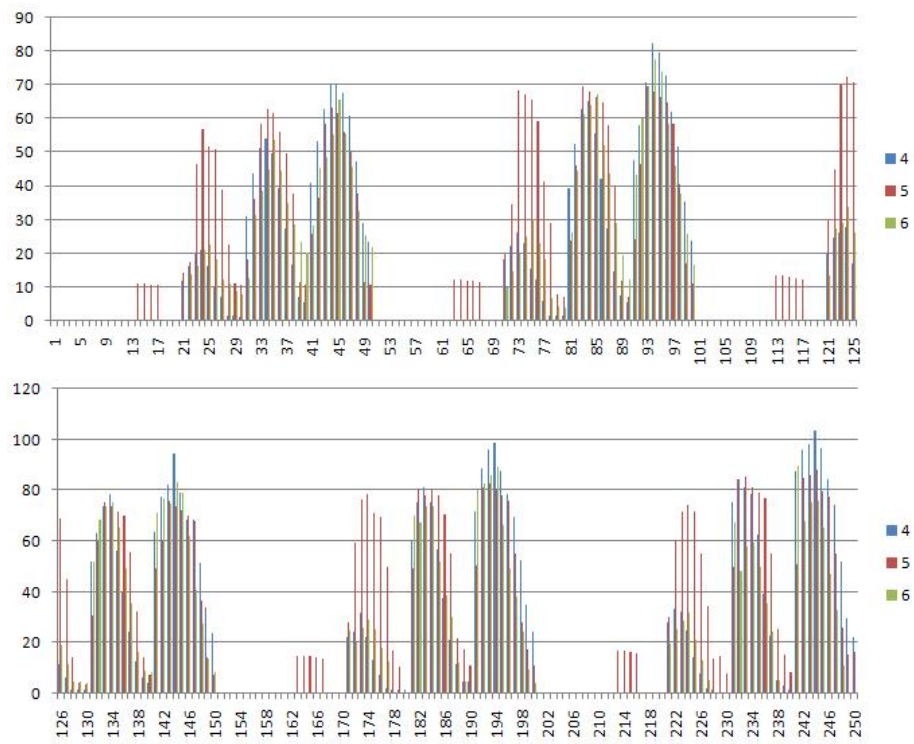


Figura 2.8: Dosis recibida por cada vóxel de los casos 4, 5 y 6

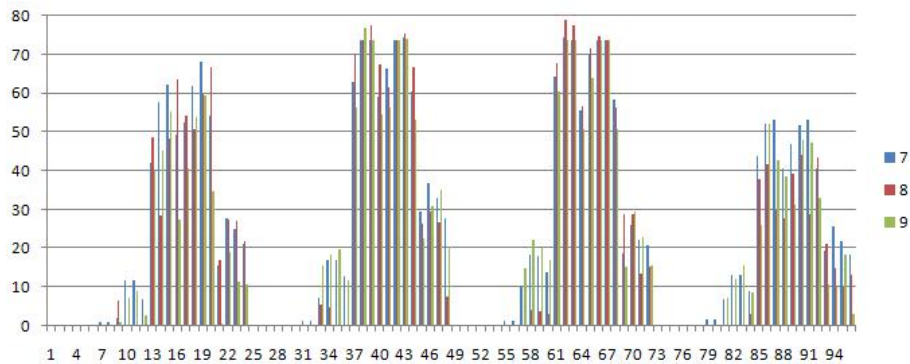


Figura 2.9: Dosis recibida por cada vóxel de los casos 7, 8 y 9

Por último, analizando los tres últimos casos (simulación del tumor en la próstata), observando la Figura 2.9, vemos que ocurre algo parecido a los anteriores tres, es decir, los voxels alejados del tumor reciben una dosis bastante baja o nula, y los voxels cercanos a él una dosis más elevada. Podemos ver como el caso número ocho es el mejor de estos tres.

Capítulo 3

Descomposición de mapas de fluencia en IMRT

En este capítulo hacemos referencia al problema de optimización entero mixto en Taşkin et al. (2010) [5] donde se desarrollan, y prueban, nuevos enfoques de optimización para minimizar el tiempo de tratamiento requerido en *planes de tratamientos* particulares usando aperturas rectangulares solamente.

Un *plan de tratamiento* consiste en una colección de matrices de intensidad no negativas, llamadas **mapas de fluencia** (ver Figura 3.1), donde cada matriz corresponde a un ángulo del haz específico (es decir, a un punto de control). Tal plan de tratamiento resulta de la resolución de un problema de optimización que resuelve diferentes medidas clínicas de calidad del plan de tratamiento relacionadas con el control del tumor y los efectos secundarios que pueden entrar en conflicto. Para limitar el tiempo del tratamiento, cada una de las matrices de intensidad se expresa como un múltiplo de un mapa de fluencia entero (es decir, sus elementos son enteros) con un elemento máximo del orden de 10-20. Para permitir el desarrollo del plan de tratamiento, cada uno de los mapas de fluencia deberían ser descompuestos en un número de aberturas con sus correspondientes intensidades.

En este capítulo estudiamos el problema llamado **problema de descomposición rectangular**, que consiste en minimizar el número de rectángulos (y determinar sus intensidades asociadas) necesarios para descomponer una matriz (que será el mapa de fluencia) con el objetivo de minimizar el tiempo de tratamiento.

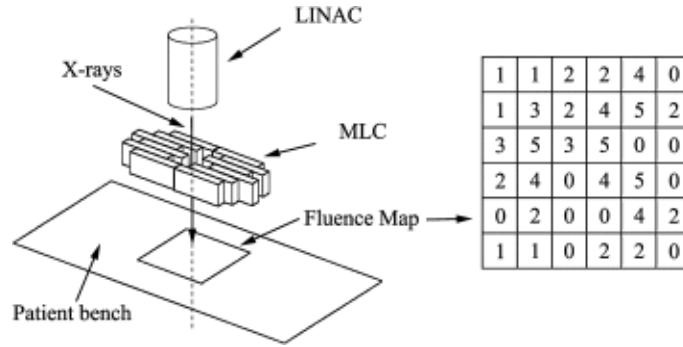


Figura 3.1: Proceso de la Radioterapia. Imagen obtenida de Danny Z. et al. [7]

3.1. Desarrollo del problema

En esta sección describimos el modelo de optimización. Utilizaremos la siguiente notación:

- Llamamos **mapa de fluencia** a una matriz $M \in \mathbb{N}^{m \times n}$, donde cada elemento en la fila i y columna j , (i, j) , corresponde a un **bíxel**.
- Llamamos a_{ij} a la **intensidad requerida** de cada bíxel $(i, j) \in M$.
- R es el conjunto de todas las posibles aberturas rectangulares en M , excluyendo las que contienen un $a_{ij} = 0$, es decir, las que tienen algún bíxel con intensidad 0.
- Definimos $R(i, j)$ como el conjunto de rectángulos que contienen al bíxel (i, j) .
- Llamamos B_r al conjunto de bixels en el rectángulo r .
- Definimos $M_r = \min_{(i,j) \in B_r} \{a_{ij}\}$ como el mínimo de las intensidades en el rectángulo r .
- x_r es la **intensidad** asignada al rectángulo $r \in R$.
- Definimos por y_r a la variable binaria tal que: $y_r = 1$ si el rectángulo r es utilizado en la descomposición e $y_r = 0$ si no es utilizado.

Con esta notación, podemos formular el problema de descomposición rectangular (PDR) de esta forma:

$$(PDR) \begin{cases} \text{mín} & \sum_{r \in R} y_r & (3.1) \\ \text{s.a} & \sum_{r \in R(i,j)} x_r = a_{ij} \quad \forall i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, n & (3.2) \\ & x_r \leq M_r y_r \quad \forall r \in R & (3.3) \\ & x_r \geq 0, y_r \in \{0, 1\} \quad \forall r \in R. & (3.4) \end{cases}$$

(3.1) minimiza el número de rectángulos usados para la descomposición. Las restricciones (3.2) garantizan que cada bixel reciba exactamente la dosis requerida. La restricción (3.3) fuerza que x_r no puede ser mayor que cero si no se cumple $y_r = 1$, es decir, a un rectángulo r no le asignamos ninguna intensidad si no está siendo utilizado. Finalmente, (3.4) son las restricciones lógicas que deben cumplir las variables. En cualquier solución factible del PDR, la función objetivo (3.1) garantiza que $y_r = 0$ cuando $x_r = 0$.

3.2. Desigualdades válidas

En esta sección discutimos desigualdades validas y condiciones de optimalidad para el problema.

3.2.1. Rectángulos adyacentes

Definición 3.2.1. (Rectángulos adyacentes). Decimos que dos rectángulos que no se solapan r_1 y r_2 son *adyacentes* si se satisface alguna de las siguiente condiciones:

1. r_1 y r_2 tienen exactamente el mismo rango de columnas, con r_1 teniendo como última fila la fila i y r_2 teniendo como primera fila la fila $i + 1$.
2. r_1 y r_2 tienen exactamente el mismo rango de filas, con r_1 teniendo como última columna la columna j y r_2 teniendo como primera columna la columna $j + 1$.

Proposición 3.2.2. *Existe una solución óptima en la que no se utilizan rectángulos adyacentes.*

Demostración.

Asumimos que una solución óptima incluye dos rectángulos adyacentes r_1 y r_2 con intensidades x_{r_1} y x_{r_2} , respectivamente, donde podemos suponer sin pérdida de generalidad que $x_{r_1} \leq x_{r_2}$. Tomamos r' como el rectángulo tal que su conjunto de bixels es $B_{r'} = B_{r_1} \cup B_{r_2}$. Por lo tanto, también será una solución óptima la compuesta por r_2 con intensidad $x_{r_2} - x_{r_1}$, y r' con intensidad x_{r_1} . \square

Consecuentemente la siguiente desigualdad será válida para PDR:

$$y_{r_1} + y_{r_2} \leq 1 \quad \text{para todo par de rectángulos adyacentes } r_1, r_2. \quad (3.5)$$

3.2.2. Desigualdades del cuadro delimitador

Definición 3.2.3. (Inicio y fin de un rectángulo). Decimos que un rectángulo *empieza* en el bixel (i, j) si la esquina superior izquierda del rectángulo esta localizada en (i, j) , y decimos que un rectángulo *termina* en el bixel (i', j') si la esquina inferior derecha esta localizada en (i', j') .

Ejemplo 3.2.4. En este mapa de fluencia podemos ver señalado el rectángulo que empieza en el bixel $(2, 1)$ y termina en el bixel $(4, 3)$:

$$\begin{pmatrix} 2 & 5 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ \mathbf{2} & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 3 & 8 & 5 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 6 & \mathbf{5} & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 2 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Figura 3.2: Rectángulo que empieza en $(2,1)$ y termina en $(4,3)$

Además, podemos ver que la intensidad de cualquier rectángulo que empiece en las filas $i = 1, 2$ y contenga el bixel $(3,2)$ no puede ser mayor que 4, ya que deberá contener también al bixel $(2,2)$. Sin embargo, $a_{22} = 4 < 8 = a_{32}$, por lo tanto se requiere de un rectángulo que empieza en la fila 3 para cubrir el bixel $(3,2)$. Pero, como también se cumple que $a_{32} > a_{31} + a_{22}$, podemos decir que es necesario que un rectángulo empiece en el bixel $(3,2)$. Comparando de forma similar el bixel $(4,3)$ con el $(4,4)$ y el $(5,3)$, podemos ver que $a_{43} > a_{44} + a_{53}$ y, por lo tanto, se requiere de un rectángulo que termine en el bixel $(4,3)$.

$$\begin{pmatrix} 2 & 5 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 2 & \mathbf{4} & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ \mathbf{3} & \mathbf{8} & 5 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 6 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 2 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 2 & 5 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 2 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 3 & 8 & 5 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 6 & \mathbf{5} & \mathbf{0} & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & \mathbf{2} & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 2 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

□

En general, siguiendo este razonamiento podemos decir que un rectángulo empieza en el bixel (i, j) si $a_{ij} > a_{(i-1)j} + a_{i(j-1)}$. Por su parte, basándonos nuevamente en el razonamiento anterior, un rectángulo termina en el bixel (i', j') si $a_{i'j'} > a_{(i'+1)j'} + a_{i'(j'+1)}$.

Podemos generalizar las condiciones de índice de inicio y finalización como sigue:

Definición 3.2.5. (Cuadro delimitador). Sea $i \in [0, \dots, m+1]$ y $j \in [0, \dots, n+1]$. Si existen $u \in [0, \dots, i-1]$, $d \in [i+1, \dots, m+1]$, $l \in [0, \dots, j-1]$ y $r \in [j+1, \dots, n+1]$ tales que

$$a_{ij} > a_{il} + a_{uj} + a_{ir} + a_{dj},$$

donde $a_{0j} = a_{i0} = a_{(m+1)j} = a_{i(n+1)} = 0$, entonces decimos que (l, u, r, d) es un *cuadro delimitador* de (i, j) .

Ejemplo 3.2.6. Aquí podemos ver dos cuadros delimitadores distintos para el bixel $(3,2)$:

$$\underbrace{\begin{pmatrix} 2 & 5 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 2 & 11 & 7 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 4 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 2 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}}_{(l,u,r,d)=(1,1,4,4)} \quad \underbrace{\begin{pmatrix} 2 & 5 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 2 & 11 & 7 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 4 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 2 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}}_{(l,u,r,d)=(1,2,4,5)}$$

Los cuatro bixels que están en amarillo representan los bordes de un cuadro. Es evidente que cualquiera de los rectángulos que contienen el bixel $(3,2)$, y no terminan o no empiezan dentro de un cuadro delimitador, debe contener al menos un bixel de los cuatro bixels en el borde. Por lo tanto, el sumatorio de las intensidades de todos estos rectángulos es limitado por la intensidad total requerida de los bixels en amarillo. Ya que la intensidad del bixel de color verde no puede ser satisfecha por estos rectángulos solo, es necesario usar un rectángulo que esté contenido dentro del cuadro delimitador para poder satisfacer la intensidad del bixel $(3,2)$.

Definimos la siguiente notación:

- Llamaremos B_{ij} al conjunto de bixels de un cuadro delimitador de (i, j) , es decir, dados (l, u, r, d) , todos los bixels que estén entre las filas $u+1, \dots, d-1$ y columnas $l+1, \dots, r-1$.

- Llamaremos $R(B_{ij})$ al conjunto de rectángulos que contienen el bixel (i, j) y están contenidos en B_{ij} .

Teniendo en cuenta esta notación, podemos enunciar la siguiente proposición:

Proposición 3.2.7. *Las siguientes desigualdades son válidas:*

$$\sum_{r \in R(B_{ij})} y_r \geq 1, \quad \text{para todo } B_{ij}. \quad (3.6)$$

Demostración.

Supongamos que no, que $\sum_{r \in R(B_{ij})} y_r = 0$, y supongamos que los bixels de los bordes del cuadro delimitador de (i, j) son: $(i, l), (u, j), (i, r)$ y (d, j) , donde $u \in [0, \dots, i - 1], d \in [i + 1, \dots, m + 1], l \in [0, \dots, j - 1], r \in [j + 1, \dots, n + 1]$ y $a_{0j} = a_{i0} = a_{(m+1)j} = a_{i(n+1)} = 0$. Entonces el bixel (i, j) tiene que completarse con rectángulos que tienen el principio o el final en B_{ij} . Pero como cada uno de esos rectángulos solo pueden tener como máxima intensidad a_{il}, a_{uj}, a_{ir} o a_{dj} de forma que se cumple

$$a_{ij} > a_{il} + a_{uj} + a_{ir} + a_{dj}.$$

Por lo tanto el bixel (i, j) no podría ser cubierto. □

Definición 3.2.8. (Dominancia entre dos cuadros delimitadores). Sean B_{ij} y B'_{ij} dos cuadros delimitadores del bixel (i, j) . Decimos que B_{ij} domina a B'_{ij} si se cumple $R(B_{ij}) \subset R(B'_{ij})$.

Para un cuadro delimitador dominado la desigualdad (3.6) está dominada por la desigualdad del correspondiente cuadro delimitador dominante, por tanto sólo estamos interesados en generar cuadros delimitadores no dominados.

Describimos un algoritmo que encuentra una caja delimitadora no dominada asociada a un bixel dado (i, j) :

1. Empezamos en el bixel (i, j) , y nos movemos hacia arriba hasta encontrar el mayor índice $i' < i$ tal que $a_{i'j} < a_{ij}$. Marcamos (i', j) como un borde de la caja delimitadora y hacemos $a_{ij} = a_{ij} - a_{i'j}$ (esto significa que al bixel (i, j) , que antes tenía a_{ij} de intensidad, ahora le asignamos $a_{ij} - a_{i'j}$). Volvemos al bixel (i, j) .
2. Nos movemos hacia abajo desde (i, j) y encontramos el índice más pequeño $i'' > i$ tal que $a_{i''j} < a_{ij}$. Marcamos (i'', j) como un borde de la caja delimitadora y hacemos $a_{ij} = a_{ij} - a_{i''j}$. Volvemos al bixel (i, j) .
3. Nos movemos hacia la izquierda desde (i, j) y encontramos el índice más grande $j' < j$ tal que $a_{ij'} < a_{ij}$. Marcamos (i, j') como un borde de la caja delimitadora y hacemos $a_{ij} = a_{ij} - a_{ij'}$. Volvemos al bixel (i, j) .
4. Nos movemos hacia la derecha desde (i, j) y encontramos el índice más grande $j'' > j$ tal que $a_{ij''} < a_{ij}$. Marcamos (i, j'') como un borde de la caja delimitadora y hacemos $a_{ij} = a_{ij} - a_{ij''}$.

Es posible encontrar diferentes cajas delimitadoras si permutamos los pasos del algoritmo, ya que si lo hacemos nos daría diferentes bordes. Así, ejecutando este algoritmo con las $4!$ permutaciones podemos obtener un cuadro delimitador no dominado para cada permutación. Finalmente, si eliminamos los cuadros delimitadores repetidos encontrados haciendo este procedimiento, generamos la restricción (3.6) para cada cuadro delimitador.

Ejemplo 3.2.9. Supongamos que tenemos el siguiente mapa de fluencia:

$$\begin{pmatrix} 2 & 2 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 1 & 12 & 8 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 6 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 1 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Si llevamos a cabo el algoritmo para encontrar cajas delimitadoras para el bixel $(3, 2)$ obtenemos la siguiente caja delimitadora:

$$\begin{pmatrix} 2 & 2 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 1 & 13 & 8 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 6 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 1 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Sin embargo, si permutamos el orden de los pasos del algoritmo, haciendo primero el paso 4 seguido de los pasos 3, 1 y 2 obtenemos la siguiente caja delimitadora:

$$\begin{pmatrix} 2 & 2 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 1 & 13 & 8 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 6 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 1 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

3.2.3. Desigualdades de intensidad agregadas

La intensidad total que puede ser dada por cada bixel necesita ser mayor o igual que la intensidad requerida. Es decir:

$$\sum_{r \in R(i,j)} M_r y_r \geq a_{ij} \quad \forall i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, n. \quad (3.7)$$

Proposición 3.2.10. *La desigualdad (3.7) esta dominada por (3.2) y (3.3) en PDR.*

Demostración. Supongamos que se cumplen (3.2) y (3.3), y veamos que se cumple (3.7). Si se cumple (3.3) entonces tenemos

$$\sum_{r \in R(i,j)} x_r \leq \sum_{r \in R(i,j)} M_r y_r \quad \forall r \in R.$$

Y como por (3.2) tenemos

$$\sum_{r \in R(i,j)} x_r = a_{ij} \quad \forall i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, n,$$

entonces

$$\sum_{r \in R(i,j)} M_r y_r \geq a_{ij} \quad \forall i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, n.$$

□

La desigualdad (3.7) no la añadiremos al problema debido a la Proposición 3.2.10. El objetivo de esta desigualdad es mejorarla, es decir, encontrar desigualdades, a partir de esta, que no estén dominadas por ninguna otra.

Para mejorar la desigualdad (3.7) podemos utilizar el método de Chvátal-Gomory (página 25). Dividiremos los dos lados de la desigualdad por $\min_{r \in R(i,j)} \{M_r\}$ (a menos que a_{ij} sea divisible por este número), y redondearemos al alza los coeficientes en ambos lados de la desigualdad. Si a_{ij} es divisible por $\min_{r \in R(i,j)} \{M_r\}$, entonces el método genera una desigualdad dominada por (3.7), y por lo tanto no la generamos. Esto lo utilizaremos en la siguiente sección para submatrices especiales.

3.2.4. Submatrices especiales

Proposición 3.2.11. *Las siguientes desigualdades son válidas para PDR:*

$$\sum_{\substack{r \in R(i,j) \\ M_r < a_{ij}}} y_r + 2 \sum_{\substack{r \in R(i,j) \\ M_r = a_{ij}}} y_r \geq 2 \quad \forall i = 1, \dots, m, \quad j = 1, \dots, n : \quad a_{ij} \geq 2. \quad (3.8)$$

Demostración.

Utilizamos una estrategia parecida a la estrategia descrita en la Sección 3.2.3. En este caso, utilizando de nuevo el método de Chvátal-Gomory, dividimos ambos miembros de la desigualdad (3.7) por $a_{ij} - 1$, y redondeamos al alza todos los coeficientes y la parte de la derecha de la desigualdad. Es obvio que todos los coeficientes M_r , con $r \in R(i, j)$, son menores o iguales a a_{ij} . Por tanto, haciendo este procedimiento obtenemos (3.8). □

La desigualdad (3.8) implica que cualquier bixel (i, j) puede ser cubierto por un único rectángulo con intensidad a_{ij} , o bien necesita ser cubierto por al menos dos rectángulos. Esta idea puede ser extendida a otros casos especiales, como por ejemplo tenemos en la siguiente proposición:

Proposición 3.2.12. *Sea una submatriz $B \in \mathbb{N}^{1 \times 2} \cup \mathbb{N}^{2 \times 1}$ del mapa de fluencia $M \in \mathbb{N}^{m \times n}$, con ambos elementos de B iguales a $q \neq 0$. Denotamos con $C_{=q}^k$, para $k = 1, 2$, al conjunto de rectángulos que cubren exactamente k bixels y tienen una intensidad máxima de q . Definimos también por $C_{<q}^k$*

al conjunto de rectángulos que cubren exactamente k bixels y tienen una intensidad máxima menor que q . La siguiente desigualdad es válida:

$$4 \sum_{r \in C_{=q}^2} y_r + 2 \sum_{r \in C_{<q}^2} y_r + 2 \sum_{r \in C_{=q}^1} y_r + \sum_{r \in C_{<q}^1} y_r \geq 4. \quad (3.9)$$

Demostración.

Para cualquier solución factible tomamos $v = (v_1, v_2, v_3, v_4)$, donde v_1 es el número de rectángulos $r \in C_{=q}^2$, v_2 es el número de rectángulos $r \in C_{<q}^2$, v_3 es el número de rectángulos $r \in C_{=q}^1$ y v_4 es el número de rectángulos $r \in C_{<q}^1$. Es fácil ver que se necesita como mínimo:

1. o bien un rectángulo que contenga a los dos bixels con intensidad q ,
2. o bien un rectángulo que contenga a los dos bixels con intensidad menor que q y otro dos cubriendo un bixel cada uno con intensidad menor que q ,
3. o bien dos rectángulos que contengan los dos bixels con intensidad menor que q ,
4. o bien un rectángulo que cubra un bixel con intensidad q , y otros dos cubriendo un bixel con intensidad menor que q ,
5. o bien dos rectángulos que cubran un bixel cada uno con intensidad q ,
6. o cuatro rectángulos que cubran un bixel cada uno (dos rectángulos por bixel) con intensidad menor que q .

Esto podemos escribirlo en forma de vector, respectivamente, como: $w_1 = (1, 0, 0, 0)$, $w_2 = (0, 1, 0, 2)$, $w_3 = (0, 2, 0, 0)$, $w_4 = (0, 0, 1, 2)$, $w_5 = (0, 0, 2, 0)$ y $w_6 = (0, 0, 0, 4)$, es decir, $w_i \leq v \quad \forall i = 1, \dots, 6$. Todo w_i satisface (3.9), y como $w_i \leq v \quad \forall i = 1, \dots, 6$, entonces v también debe satisfacer (3.9). \square

Ejemplo 3.2.13. Supongamos que tenemos el siguiente mapa de fluencia:

$$\begin{pmatrix} 2 & 2 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 1 & 13 & 8 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 5 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 1 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Por la Proposición 3.2.12, para la submatriz formada por los bixels (4, 2) y (4, 3):

$$\begin{bmatrix} 5 & 5 \end{bmatrix}$$

tenemos, por (3.9), que si tomáramos en la solución el rectángulo formado por los bixels (4, 3) y (5, 3):

$$\begin{bmatrix} 5 \\ 2 \end{bmatrix} \in C_{<5}^1$$

con intensidad 2 y el rectángulo formado por los bixels (4, 2) y (5, 2):

$$\begin{bmatrix} 5 \\ 5 \end{bmatrix} \in C_{=5}^1$$

con intensidad 5, necesitaríamos un rectángulo más que contenga el bixel (4, 3) perteneciente a $C_{<5}^1$ con intensidad 3. De la misma manera podríamos encontrar más formas de cubrir la submatriz. \square

De forma similar, podemos considerar los siguientes corolarios:

Corolario 3.2.14. *Sea la submatriz de la forma*

$$\begin{bmatrix} q_l & q_r \end{bmatrix},$$

o su traspuesta, donde $0 < q_l < q_r$. Sean $C_{=}^l$ y $C_{<}^l$ los conjuntos de rectángulos que cubren q_l , pero no q_r , con intensidad máxima q_l y menor que q_l , respectivamente. Y sean $C_{=}^r$ y $C_{<}^r$ los conjuntos de rectángulos que cubren q_r , pero no q_l , con intensidad máxima mayor o igual que $q_r - q_l$ y menor que $q_r - q_l$, respectivamente. Sean $C_{=}^2$ y $C_{<}^2$ los conjuntos de rectángulos que cubren los dos bixels y tienen intensidad máxima de q_l y menor que q_l , respectivamente. La desigualdad siguiente es válida:

$$2 \sum_{r \in C_{=}^l} y_r + 2 \sum_{r \in C_{=}^r} y_r + 2 \sum_{r \in C_{=}^2} y_r + \sum_{r \in C_{<}^l} y_r + \sum_{r \in C_{<}^r} y_r + \sum_{r \in C_{<}^2} y_r \geq 4. \quad (3.10)$$

Corolario 3.2.15. *Sea la submatriz de la forma*

$$\begin{bmatrix} q & q \\ q & q \end{bmatrix}.$$

Sean $C_{=}^i$ el conjunto de rectángulos que cubren i elementos exactamente de esta matriz (con $i = 1, 2$ y 4), con intensidad máxima q . Similarmente, sean $C_{<}^i$ el conjunto de rectángulos que cubren i elementos exactamente de esta matriz, con intensidad máxima menor que q . La desigualdad siguiente es válida:

$$8 \sum_{r \in C_{=}^4} y_r + 4 \sum_{r \in C_{<}^4} y_r + 4 \sum_{r \in C_{=}^2} y_r + 2 \sum_{r \in C_{<}^2} y_r + 2 \sum_{r \in C_{=}^1} y_r + \sum_{r \in C_{<}^1} y_r \geq 8. \quad (3.11)$$

Las demostraciones de estos corolarios son similares a la demostración de la Proposición 3.2.12.

Ejemplo 3.2.16. Supongamos que tenemos el siguiente mapa de fluencia:

$$\begin{pmatrix} 2 & 2 & 4 & 0 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 4 & 6 & 0 & 0 & 2 & 2 \\ 1 & 13 & 8 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 5 & 5 & 0 & 1 & 4 & 3 \\ 2 & 5 & 2 & 0 & 0 & 2 & 0 \\ 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \\ 3 & 1 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Por el Corolario 3.2.14, para la submatriz formada por los bixels (2, 2) y (2, 3):

$$\begin{bmatrix} 4 & 6 \end{bmatrix}$$

tenemos, por (3.10), que si tomáramos en la solución el rectángulo formado por los bixels (2, 2) y (3, 2):

$$\begin{bmatrix} 4 \\ 13 \end{bmatrix} \in C_{=}^l$$

con intensidad 4 y el rectángulo formado por los bixels (1, 3) y (2, 3):

$$\begin{bmatrix} 4 \\ 6 \end{bmatrix} \in C_{<}^r$$

con intensidad 4, necesitaríamos un rectángulo más que contenga el bixel (4, 3) perteneciente a $C_{<}^l$ con intensidad 3. De la misma manera podríamos encontrar mas formas de cubrir la submatriz.

Por el Corolario 3.2.15, para la submatriz formada por los bixels (2, 6), (2, 7), (3, 6) y (3, 7):

$$\begin{bmatrix} 2 & 2 \\ 2 & 2 \end{bmatrix}$$

tenemos, por (3.11), que si tomáramos ese mismo rectángulo (perteneciente a $C_{=}^4$) en la solución, no necesitaríamos más rectángulos para cubrir esa submatriz. Sin embargo, si tomáramos en la solución el rectángulo formado por los bixels (1, 6), (2, 6), (3, 6), (4, 6), (5, 6), y (6, 6):

$$\begin{bmatrix} 3 \\ 2 \\ 2 \\ 4 \\ 2 \\ 2 \end{bmatrix} \in C_{=}^2$$

con intensidad 2, entonces solo necesitaríamos un rectángulo perteneciente a $C_{=}^2$, como

$$\begin{bmatrix} 2 \\ 2 \\ 3 \end{bmatrix} \in C_{=}^2,$$

o bien dos rectángulos pertenecientes a $C_{<}^2$ o $C_{=}^1$, o cuatro rectángulos pertenecientes a $C_{<}^1$. \square

3.2.5. Desigualdades de submatrices

Usando argumentos similares a los de la Sección 3.2.4 para otras submatrices es posible generar desigualdades válidas también. Sin embargo, al haber tantas combinaciones de submatrices posibles, este procedimiento es muy tedioso. Por lo tanto, en esta sección describimos un conjunto similar de desigualdades que son más débiles que las descritas en la Sección 3.2.4, pero más fáciles de generar.

Definimos la siguiente notación:

- Denotamos por S a una submatriz de la matriz de entrada.
- Denotamos por $R(S)$ al conjunto de rectángulos que cubren al menos un bixel de S .
- Denotamos por $CI(S)$ a una cota inferior del número de rectángulos requeridos para descomponer S .

Con estas notaciones, para cualquier submatriz S de la matriz de entrada, tenemos que la siguiente desigualdad es válida:

$$\sum_{r \in R(S)} y_r \geq \lceil CI(S) \rceil. \quad (3.12)$$

Podemos obtener $CI(S)$ mediante la formulación de un problema entero auxiliar para una submatriz S , y estableciendo un límite de tiempo para encontrar la solución.

3.3. Enfoque de las particiones

En esta sección, desarrollamos las particiones de las matrices para este problema. Proponemos un algoritmo para detectar regiones separables de la matriz de entrada. Después, exploramos métodos para hacer particiones de componentes grandes, con el objetivo de obtener límites superiores e inferiores en la función objetivo.

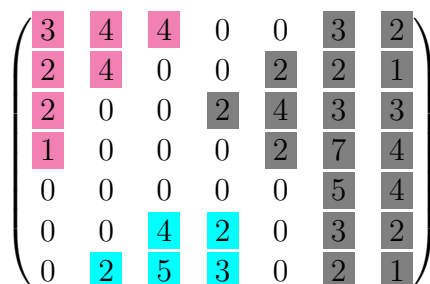


Figura 3.3: Tres componentes en un mapa de fluencia

3.3.1. Componentes

Definición 3.3.1. (Bixels adyacentes). Decimos que cada bixel (i, j) es *adyacente* a los bixels $(i - 1, j)$, $(i + 1, j)$, $(i, j - 1)$ y $(i, j + 1)$.

Consideramos un grafo G en el que un nodo corresponde a un bixel de la matriz distinto de cero y una arista corresponde a dos bixels adyacentes, entonces:

Definición 3.3.2. (Bixels conectados). Decimos que un conjunto de bixels distintos de cero están *conectados* si existe un camino entre ellos en G .

Definición 3.3.3. (Componente). Llamamos *componente* de una matriz a un conjunto de bixels conectados que no está contenido en un conjunto más grande.

Podemos observar fácilmente que una matriz puede ser descompuesta en componentes, y ya que ningún rectángulo cubre un bixel con valor cero, podemos resolver cada una de estas regiones independientemente.

3.3.2. Regiones independientes

Después de encontrar las diferentes componentes de una matriz, dividiremos estas componentes en regiones más pequeñas.

Definición 3.3.4. (Regiones independientes). Decimos que dos regiones diferentes de una componente son *independientes* si no existe un rectángulo que, además de no contener bixels con valor cero, no contenga bixels pertenecientes a las dos regiones.

$$\begin{pmatrix} 3 & 4 & 4 & 0 & 0 & 3 & 2 \\ 2 & 4 & 0 & 0 & 2 & 2 & 1 \\ 2 & 0 & 0 & 2 & 4 & 3 & 3 \\ 1 & 0 & 0 & 3 & 2 & 7 & 4 \\ 0 & 0 & 0 & 4 & 0 & 5 & 4 \\ 0 & 0 & 4 & 4 & 0 & 3 & 2 \\ 0 & 2 & 5 & 3 & 0 & 2 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

Si resolvemos el problema PDR para cada región independiente, la suma de los rectángulos requeridos para descomponer cada región independiente nos dará una cota inferior de la función objetivo para la correspondiente componente. Esta forma de resolver el problema es válida ya que en cualquier solución óptima de PDR no existirá ningún rectángulo que cubra dos bixels de diferentes regiones independientes. Por lo tanto, una solución óptima de PDR es una solución candidata para el problema aplicado separadamente en cada región independiente.

En general es sencillo ver que existen diferentes formas de dividir una componente en regiones independientes, donde cada partición tendrá su cota inferior correspondiente. El objetivo es encontrar la partición que genere la mayor cota inferior. Para ello el número de bixels de cada región independiente necesita ser lo bastante pequeño para que cada región pueda ser resuelta con rapidez, y el número de bixels que no están en ninguna región independiente necesita ser lo más pequeño posible para obtener una buena cota inferior. Para encontrar particiones de una componente en regiones independientes podemos usar el método heurístico de la Figura 3.4. Este método emplea una función objetivo auxiliar que maximiza el número de bixel de una componente para una región independiente. En el método, diremos que un bixel (i, j) es “comprometido” si pertenece a una región independiente o si existe algún rectángulo en R que contenga bixels de una región independiente y cubra (i, j) (y, por lo tanto, no puede pertenecer a ninguna región independiente). Al resto de bixels los llamaremos “no comprometidos”. Encontraremos las regiones independientes de una en una, hasta que no queden más bixels no comprometidos.

El objetivo de utilizar este algoritmo será resolver PDR en cada región, con un límite de tiempo máximo. Entonces utilizaremos la cota inferior obtenida en cada región para generar una desigualdad del tipo (3.12) (no es necesario hacer este paso si solamente hay una región en una componente).

1. Etiquetamos todos los bixels distintos de cero como no comprometidos.
2. Para cada $r \in R$ tal que todos los bixels de B_r son no comprometidos y tal que $|B_r| \leq L$, siendo L el límite de bixels máximo para una región independiente elegido con anterioridad, creamos un candidato a región independiente. Para cada r definimos $\beta_r = B_r$, y etiquetamos al candidato como “no examinados”.
3. Si no existe ningún candidato no examinado, entonces vamos al paso 6. Si existe, seleccionamos un candidato no examinado con región independiente β_r , etiquetamos al candidato como examinado y pasamos al paso 4.
4. Si $|\beta_r| = L$, entonces vamos al paso 3; si no, pasamos al paso 5.
5. Sea Δ_r el conjunto de todos los bixels $(i, j) \notin \beta_r$, con $a_{ij} \neq 0$, no comprometidos que son adyacentes a algún nodo de β_r . Para cada $(i, j) \in \Delta_r$, consideramos todos los bixels (i', j') pertenecientes a algún rectángulo que también incluye (i, j) . Si para algún (i', j') no existe un rectángulo (que no contenga bixels con valor cero) que contenga bixels de β_r y contenga a (i', j') , entonces añadir (i, j) a β_r incrementaría el número de bixels comprometidos para la selección β_r como una nueva región independiente. Eliminamos todos (i, j) de Δ_r que estén en este caso. Después de hacer esta eliminación, si $\Delta_r \neq \emptyset$, entonces añadimos cualquier (i, j) a β_r , y regresamos al paso 4. Si no, vamos al paso 3.
6. Para cada candidato β_r , definimos κ_r al número de bixels no comprometidos $(i, j) \notin \beta_r$ tal que algún rectángulo en $R(i, j)$ incluye un bixel en β_r . Si existe un β_r con $\kappa_r = 0$, entonces seleccionamos $\beta_r^* = \beta_r$ como nuestro candidato. Si no, seleccionamos $\beta_r^* = \beta_r$ como nuestro candidato, con β_r maximizando $|\beta_r| / \kappa_r$. Vamos al paso 7.
7. Creamos una región independiente correspondiente a los bixels en β_r^* . Etiquetamos cada bixel (i, j) que puede ser cubierto por un rectángulo que interseca en al menos un bixel en β_r^* como comprometido (incluyendo también los bixels de β_r^*). Si todos los bixels están marcados como comprometidos entonces el proceso está terminado; si no, volvemos al paso 2.

Figura 3.4: Método para encontrar regiones independientes

3.3.3. Regiones dependientes

En esta sección intentamos mejorar la cota inferior obtenida usando regiones independientes. Para ello nos centramos en los bixels no incluidos en regiones independientes.

Definición 3.3.5. (Región dependiente). Llamamos *región dependiente* al conjunto de los bixels conectados en una componente que no interseca con ninguna región independiente en esa componente.

Un ejemplo de una región dependiente podemos verlo en la matriz (3.13). En este cuadro el conjunto de los bixels $\{(3,4), (4,4)\}$ es una región dependiente.

Definimos la siguiente notación:

- Llamaremos D al conjunto de bixels de una región dependiente.
- Llamaremos $R(D)$ al conjunto de rectángulos que cubren solamente un subconjunto de bixels en D .

Para mejorar la cota inferior, deseamos calcular el número mínimo de rectángulos requeridos para cubrir D . Para ello podemos formular un problema y resolverlo en un tiempo límite, obteniendo así una cota inferior. A esta cota la denotaremos como $CID(D)$. Dado este valor podemos decir que la siguiente desigualdad es válida:

$$\sum_{r \in R(D)} y_r \geq \lceil CID(D) \rceil. \quad (3.14)$$

Para la formulación del problema deseamos evitar tomar varias veces estos rectángulos utilizados para cubrir bixels en regiones independientes. De acuerdo con esto, buscaremos el número mínimo de rectángulos en $R(D)$, quizás contenidos en rectángulos no pertenecientes a $R(D)$, requeridos para cubrir los bixels de D . Utilizando las variables x e y como antes, formulamos el problema de descomponer rectángulos de regiones dependientes (PDRD), con el objetivo de encontrar el mínimo número de rectángulos en $R(D)$ requeridos para la partición D :

$$(PDRD) \left\{ \begin{array}{l} \text{mín} \sum_{r \in R(D)} y_r \\ \text{s.a} \sum_{r \in R(i,j)} x_r = a_{ij} \quad \forall (i, j) \in D \\ \sum_{r \in R(i,j)} x_r \leq a_{ij} \quad \forall i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, n, (i, j) \notin D \\ x_r \leq M_r y_r \quad \forall r \in R(D) \\ x_r \geq 0 \quad \forall r \in R, \quad y_r \in \{0, 1\} \quad \forall r \in R(D). \end{array} \right.$$

3.3.4. Cálculo de cotas superiores

Por la Sección 3.3.2 podemos calcular soluciones factibles para regiones independientes de una componente, pero para obtener una solución factible debemos añadir rectángulos que cubran regiones dependientes también.

En esta sección, introducimos la formulación de un problema entero para descomponer regiones independientes primero, y almacenamos la mejor solución encontrada en un límite de tiempo. Para ello, definimos \bar{x}_r como la intensidad asignada al rectángulo r perteneciente a las regiones independientes descompuestas. Seguidamente, generamos una solución factible para cada región dependiente D , y lo hacemos de la siguiente manera. Primero encontramos el conjunto de rectángulos que pueden ser extendidos en la región dependiente, y determinamos cómo esos rectángulos pueden ser extendidos. Definimos $E(l, r)$ como el conjunto de rectángulos en R que extiende el rectángulo r en alguna región l . Definimos z_{re} como la variable binaria que será 1 si la extensión e del rectángulo r es usada en la solución. Y mantenemos las variables x e y como estaban definidas anteriormente. Con todo esto tenemos la siguiente formulación:

$$(PDRE) \left\{ \begin{array}{l} \text{mín} \sum_{r \in R(D)} y_r \\ \text{s.a} \sum_{r \in R(D)} x_r = a_{ij} - \sum_{r \in R} \sum_{e \in E(R(i,j), r)} \bar{x}_r z_{re} \quad \forall (i, j) \in D \\ \sum_{e \in E(D, r)} z_{re} \leq 1 \quad \forall r \in R \\ x_r \leq M_r y_r \quad \forall r \in R(D) \\ x_r \geq 0, y_r \in \{0, 1\} \quad \forall r \in R(D) \\ z_{re} \in \{0, 1\} \quad \forall r \in R, e \in E(D, r). \end{array} \right.$$

Así, generamos una solución factible combinando tres tipos de rectángulos: (i) los rectángulos utilizados para descomponer regiones independientes que no son extendidos por PDRE; (ii) los rectángulos que son obtenidos extendiendo rectángulos de regiones independientes en regiones dependientes por PDRE; y (iii) los rectángulos en $R(D)$ utilizados por PDRE.

Observamos que el valor óptimo de PDRE para la matriz (3.13) es 0. Esto es debido a que los rectángulos que cubran el bixel (5, 4) pueden ser extendidos para satisfacer el bixel (4, 4) y los rectángulos que cubran el bixel (3, 5) pueden ser extendidos para satisfacer el bixel (3, 4). Por lo tanto, no existe ningún rectángulo contenido en la región dependiente que resuelva PDRE.

3.4. Minimizar el tiempo del tratamiento

En esta sección discutimos cómo podemos ajustar este modelo para minimizar el tiempo de tratamiento.

El tiempo de tratamiento para suministrar el mapa de fluencia depende de: a) el tiempo requerido de las hojas para formar la siguiente apertura rectangular y b) el tiempo en el que se le está suministrando radiación al paciente. Aunque el tiempo de preparación requerido para pasar de una apertura rectangular a la siguiente depende de las posiciones de las hojas en cada posición, asumiremos que el tiempo de preparación es proporcional al número de aberturas usadas. Por lo tanto, si definimos t como el promedio del tiempo de preparación por apertura con respecto al tiempo para entregar una unidad de intensidad, podemos ajustar el modelo cambiando el objetivo de PDR por:

$$\min t \sum_{r \in R} y_r + \sum_{r \in R} x_r. \quad (3.15)$$

3.5. Resultados

Caso	1	2	3	4	5	6	7
m	14	13	13	13	15	11	11
n	14	14	13	13	15	11	12
t	2	1,7	2,3	2	1,7	2,5	2

Figura 3.5: Datos de los siete casos distintos

En esta sección veremos los diferentes resultados obtenidos para siete casos distintos. Para ello comparamos los resultados del problema con desigual-

$$\begin{pmatrix}
 2 & 2 & 4 & 0 & 0 & 3 & 0 & 1 & 2 & 3 & 3 & 6 & 9 & 5 \\
 1 & 4 & 6 & 3 & 0 & 0 & 2 & 2 & 4 & 3 & 3 & 7 & 12 & 5 \\
 1 & 12 & 8 & 5 & 0 & 1 & 2 & 2 & 0 & 1 & 3 & 5 & 7 & 5 \\
 1 & 6 & 6 & 3 & 0 & 1 & 3 & 4 & 3 & 0 & 2 & 4 & 5 & 3 \\
 2 & 6 & 6 & 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 3 & 2 \\
 4 & 3 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\
 3 & 1 & 0 & 4 & 6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 1 & 1 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 3 & 2 \\
 2 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 3 & 6 & 2 \\
 4 & 3 & 0 & 0 & 1 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 7 & 9 & 5 \\
 3 & 1 & 0 & 4 & 5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 3 & 8 & 3 \\
 2 & 5 & 6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 3 & 5 & 1 \\
 4 & 5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 2 & 1
 \end{pmatrix} \tag{3.16}$$

dades válidas y sin ellas. El problema con desigualdades válidas sería el formado por la función objetivo (3.15) y las desigualdades $\{(3.2)-(3.11)\} \setminus (3.7)$, y sin desigualdades válidas sería el formado por la misma función objetivo y las desigualdades $\{(3.2)-(3.4)\}$. Para obtener estos resultados hemos utilizado el “solver” Xpress, versión 7.9, en un ordenador con Windows 2008, un procesador Intel Xeon E3 y 16 GB de RAM.

Los datos utilizados para obtener los resultados han sido los de la Figura 3.5. El mapa de fluencia utilizado en el caso 1 ha sido la matriz (3.16). Para el siguiente caso hemos quitado la última fila de esta matriz y para el caso número 3 hemos quitado la última columna a la matriz del caso 2. Para el caso número 5 utilizamos el mapa de fluencia (3.17). En el caso 4 quitamos las dos últimas filas y las dos últimas columnas de esta matriz y para el caso número 6 utilizamos el mapa de fluencia resultante de eliminar las dos últimas filas y las dos últimas columnas del mapa de fluencia del caso número 4. Por último, la matriz (3.18) es el mapa de fluencia correspondiente al caso 7.

Con todo esto, podemos ver en la Figura 3.6 que el tiempo que tarda Xpress en resolver el problema con desigualdades válidas es mucho mayor al tiempo sin desigualdades válidas. Esto es debido a que añadimos un gran número de desigualdades válidas. Por otro lado, en la Figura 3.7 vemos como el valor de la relajación lineal con desigualdades válidas está más cerca del valor óptimo del problema que sin ellas. Es decir, el salto de dualidad es menor con desigualdades válidas. Consecuentemente, en esta misma figura podemos ver cómo el número de rectángulos utilizados en la relajación lineal con desigualdades válidas también está más cerca del número de rectángu-

$$\begin{pmatrix}
 0 & 1 & 1 & 2 & 2 & 2 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 2 & 2 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 2 & 3 & 3 & 2 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 2 & 2 & 3 & 2 \\
 0 & 0 & 2 & 5 & 6 & 4 & 2 & 1 & 1 & 1 & 2 & 3 & 4 & 4 & 2 \\
 0 & 1 & 4 & 8 & 6 & 5 & 3 & 1 & 0 & 0 & 1 & 5 & 7 & 5 & 3 \\
 1 & 2 & 6 & 12 & 8 & 5 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 3 & 3 & 2 \\
 1 & 1 & 4 & 7 & 5 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 2 & 0 \\
 0 & 1 & 2 & 4 & 4 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 1 & 1 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 3 & 1 & 0 \\
 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 3 & 6 & 2 & 0 \\
 1 & 2 & 2 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 7 & 9 & 5 & 3 \\
 2 & 4 & 5 & 4 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 3 & 8 & 4 & 2 \\
 3 & 7 & 9 & 6 & 5 & 3 & 2 & 1 & 1 & 1 & 1 & 3 & 5 & 3 & 2 \\
 4 & 8 & 10 & 7 & 5 & 3 & 2 & 2 & 2 & 2 & 3 & 3 & 4 & 2 & 2 \\
 2 & 6 & 6 & 4 & 3 & 3 & 2 & 1 & 1 & 1 & 1 & 3 & 2 & 2 & 2
 \end{pmatrix} \tag{3.17}$$

$$\begin{pmatrix}
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 1 & 2 & 2 & 2 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 1 & 2 & 3 & 3 & 3 & 3 & 2 & 1 & 0 & 0 \\
 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & 0 \\
 1 & 2 & 3 & 4 & 7 & 8 & 8 & 7 & 4 & 3 & 2 & 1 \\
 2 & 3 & 4 & 5 & 8 & 10 & 10 & 8 & 5 & 4 & 3 & 2 \\
 1 & 2 & 3 & 4 & 7 & 8 & 8 & 7 & 4 & 3 & 2 & 1 \\
 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 1 & 2 & 3 & 3 & 3 & 3 & 2 & 1 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 1 & 2 & 2 & 2 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0
 \end{pmatrix} \tag{3.18}$$

los del problema original. Teniendo en cuenta esto, decidimos probar a ir añadiendo subfamilias de desigualdades válidas para ver cuales hacen que la relajación lineal se acerque más al valor óptimo. Haciendo este procedimiento vemos que con las desigualdades (3.6) y (3.10) solas la relajación lineal aumenta considerablemente (casi el mismo valor que con todas las desigualdades válidas), mientras que con el resto de desigualdades válidas solas el valor de la relajación lineal aumenta muy poco.

Por último, podemos ver en la Figura 3.8 cómo el número de nodos del árbol de ramificación disminuye considerablemente si al problema le añadimos las desigualdades válidas.

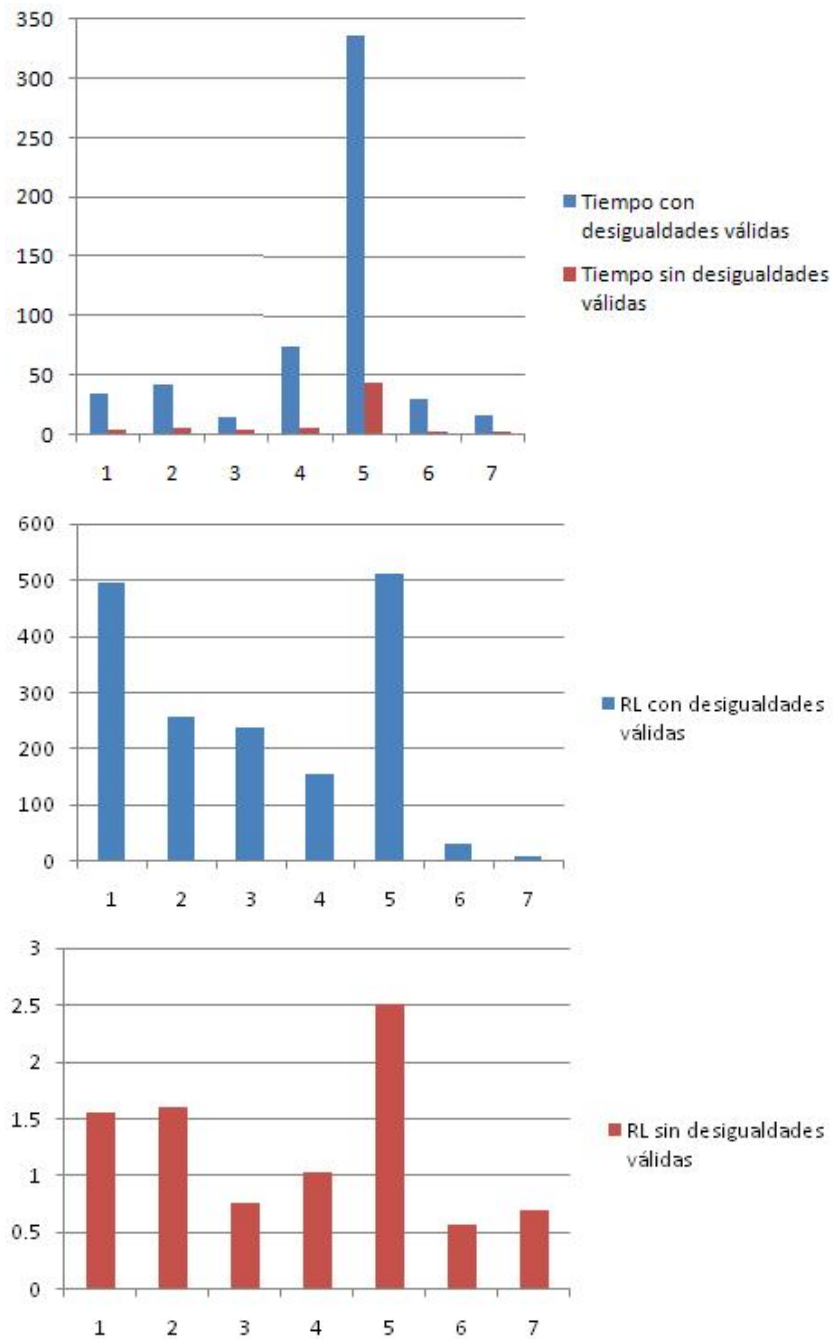


Figura 3.6: Tiempo que tarda Xpress-IVE en encontrar la solución en cada caso

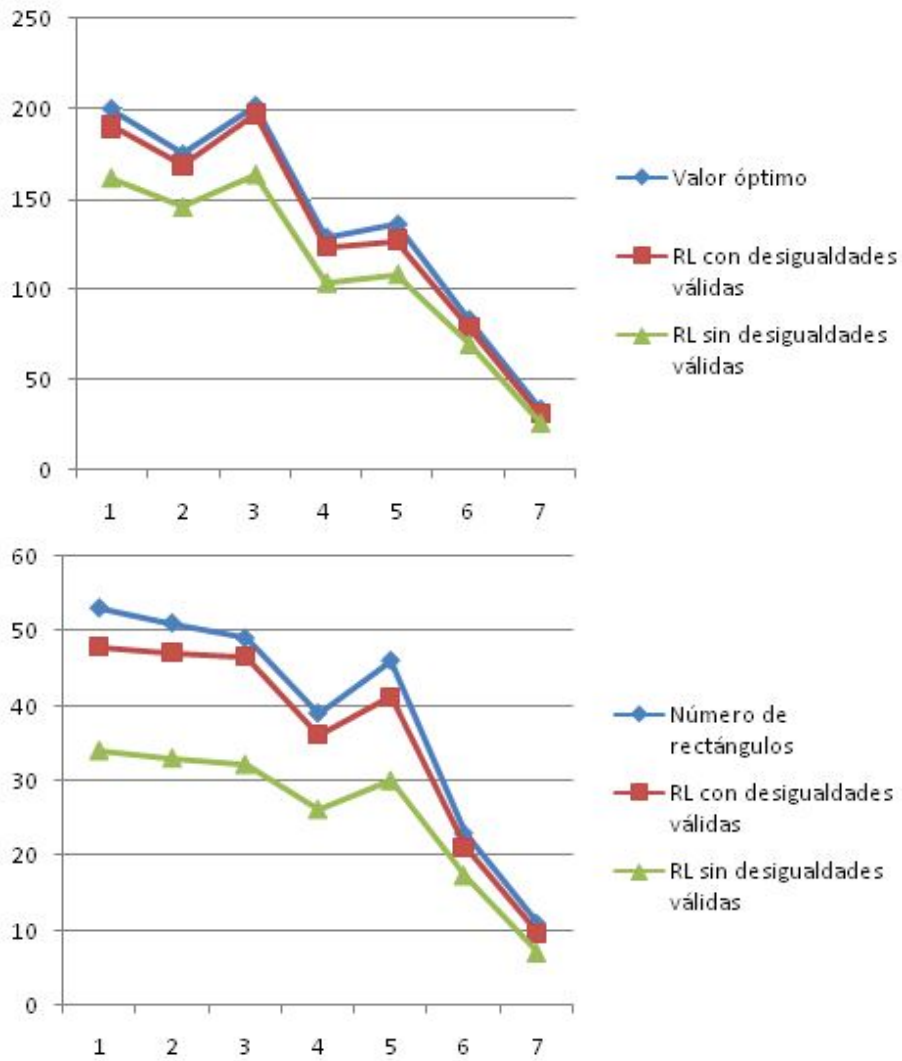


Figura 3.7: Valor óptimo del problema y número de rectángulos utilizados en cada caso

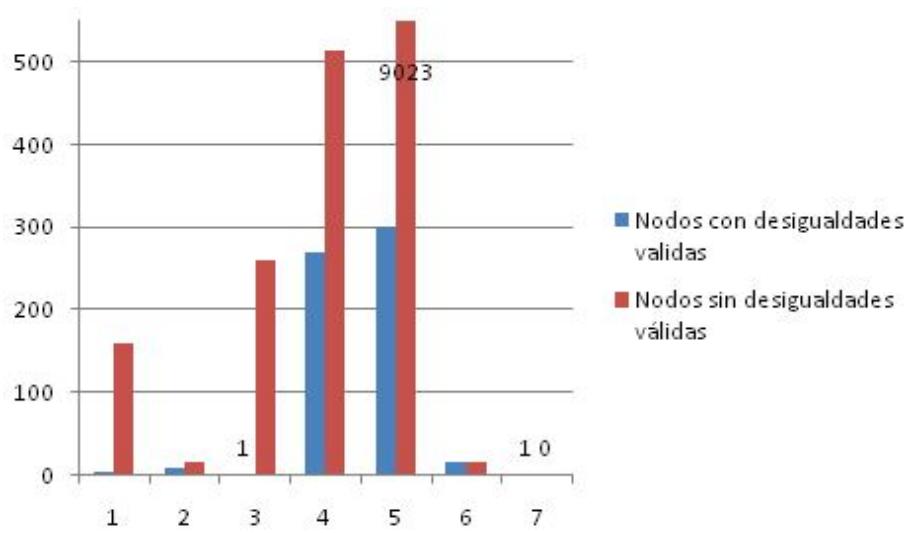


Figura 3.8: Número de nodos del árbol de ramificación en cada caso

Apéndice

La aplicación de la Optimización Matemática en Radioterapia es un campo de investigación plenamente activo. Cuando este trabajo estaba ya prácticamente finalizado, se publicó el artículo de Rens et al. [11] que tiene como objetivo introducir un método multiobjetivo capaz de generar automáticamente planes de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata mejorando el tiempo y manteniendo, al mismo tiempo, la calidad del plan de los generados utilizando el método clínico 2pec.

En el método de programación de restricción ϵ secuencial (2pec) los objetivos se optimizan secuencialmente y se restringen de acuerdo con reglas predefinidas, imitando la toma de decisiones humana. Este método genera planes de tratamiento clínicamente aceptables.

Sin embargo, el número de problemas de optimización a resolver para el método 2pec, y por lo tanto el tiempo de cálculo, varía linealmente con el número de objetivos. Para mejorar la carga de trabajo de planificación diaria y para mejorar aún más la radioterapia, es extremadamente importante reducir este tiempo. A este fin, este artículo propone el método de punto de referencia lexicográfico (LRPM) para generar un plan de tratamiento resolviendo un solo problema de optimización. El LRPM procesa múltiples puntos de referencia definidos a priori en funciones.

El LRPM fue validado para 30 pacientes de cáncer de próstata seleccionados al azar. Si bien los planes de tratamiento generados con la LRPM fueron de calidad clínica similar a los generados utilizando el método 2pc, la LRPM disminuyó el tiempo de cálculo promedio de 12,4 a 1,2 minutos, un factor de aceleración de 10.

Bibliografía

- [1] Akartulani, K.; MakHau, V.; Tran, T. *A unified mixed-integer programming model for simultaneous fluence weight and aperture optimization in VMAT, Tomotherapy, and CyberKnife*, Computers & Operations Research 56, (2015), p. 134-150. [8](#), [12](#), [33](#), [39](#)
- [2] American Cancer Society; *Glosario sobre radioterapia*, <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5IYAXpiYNogJ:https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/guia-de-radioterapia/glosario.html+%&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=es>. [28](#)
- [3] Asociación de Oncología Radioterápica Aragonesa; *¿Que es la Radioterapia?*, www.asorart.com/index.php/que_es_radioterapia. [17](#)
- [4] Asociación de Oncología Radioterápica Aragonesa; *Radioterapia de Intensidad Modulada IMRT*, http://www.asorart.com/index.php/que_es_radioterapia/técnicas-especiales/técnicas-especiales. [26](#)
- [5] Caner Taşkin, Z.; Cole Smith, J.; Edwin Romeijn, H.; *Mixed-integer programming techniques for decomposing IMRT fluence using rectangular apertures*, Ann Oper Res (2012) 196:799-818. [9](#), [13](#), [57](#)
- [6] Craig Elith, Shane E. Dempsey, Naomi Findlay, Helen M. Warren-Forward. *An Introduction to the Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) Techniques, Tomotherapy, and VMAT*, Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences 42 (2011) 37-43. [26](#)
- [7] Danny Z. Chen, David Craft, Lin Yang. *A circular matrix-merging algorithm with application in Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy*, Theoretical Computer Science (2015), 126-134. [58](#)
- [8] Departamento de Computación; *Programación lineal entera (PLE)*,

<https://www.dc.uba.ar/materias/prolinent/2013/c2/presentacion-clases-repaso-ple>. 25

- [9] Instituto Nacional del Cáncer; *Definición de Radioterapia*, <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44971>. 7, 11
- [10] Peng, F.; Jia, X.; Gu, X.; Epelman M.; Romeijn H.; Jiangs, S. *A new column-generations-based algorithm for VMAT treatment plan optimization*, Phys Med Biol, (2012); 57; p. 4569-4588. 31
- [11] Rens van Haverena, Sebastiaan Breedvelda, Marleen Keijzer, Peter Voet, Ben Heijmena, Wlodzimierz Ogryczak; *Lexicographic extension of the reference point method applied in radiation therapy treatment planning*, European Journal of Operational Research 263 (2017) 247-257. 83
- [12] Sun, B.; Shi, Z.; Song, J.; Zhu G.; Shi, L. *A linearized model and nested-partitions heuristics for VMAT radiation treatment planning optimizations*, In: 2013 IEEE Tnternational Conference on Automation Science and Engineering (CASE), (2013); p. 629-33. 31
- [13] Sun, B.; Song, J.; Zhu G.; Shi, L. *A two-stage approach for VMAT treatment plan optimization*, In: 2013 IEEE Tnternational Conference on Automation Science and Engineering (CASE), (2013); p. 455-60. 31
- [14] Wikipedia, la enciclopedia libre; *Colimador*, <https://es.wikipedia.org/wiki/Colimador>. 28
- [15] Wikipedia, la enciclopedia libre; *Vóxel*, <https://es.wikipedia.org/wiki/Vóxel>. 27