

Um Modelo de Programação por Metas Estendido para o Planejamento de Radioterapia

J.C. FREITAS^{1*}, D. JONES², E.J. PINTO¹, U.S. DA SILVA¹,
H.O. FLORENTINO¹, R.A. DE OLIVEIRA¹ e D.R. CANTANE¹

Recebido em 9 outubro 2018 / Aceito em 12 fevereiro 2019

RESUMO. Neste artigo é proposto um modelo de programação por metas estendido aplicado ao planejamento de radioterapia, em que foi encontrada a melhor combinação de pesos para as metas a serem atingidas. O modelo foi aplicado a um caso real de câncer de próstata e resolvido pelo *software* CPLEX, em que foi utilizado o Método de Pontos Interiores Barreira Logarítmica como método de resolução.

Palavras-chave: programação por metas, otimização, radioterapia.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de mortes por doenças no Brasil segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer) [5], com expectativa para o ano de 2018 uma ocorrência de aproximadamente 600 mil novos casos.

Entre as modalidades ou métodos de tratamento, sendo eles curativo e/ou paliativo, destaca-se a radioterapia, a qual é baseada no fato que células cancerígenas quando irradiadas são alteradas, mudando sua estrutura por completo. Atualmente esta técnica está entre as principais escolhas do setor oncológico no tratamento tanto de tumores malignos quanto benignos, abrangendo cerca de 60% a 70% dos seus pacientes [11].

A partir do momento que células são irradiadas por um campo de radiação externo, uma reação secundária em cadeia faz com que radicais livres fluam por todo material celular, onde tanto a regiões de órgãos críticos quanto de tecidos tumorais sejam atingidos. Porém se a dose aplicada se mostrar inferior à mínima necessária as células cancerígenas ainda possuirão um grande potencial

*Corresponding author: Juliana Campos de Freitas – E-mail: juliana.freitas@unesp.br – <https://orcid.org/0000-0002-3147-4765>

¹Departamento de Bioestatística, IB, UNESP - Univ Estadual Paulista, Rua Prof. Dr. Antônio Celso Wagner Zanin, 250, 18618-689, Botucatu, SP, Brasil. E-mail: juliana.freitas@unesp.br, elizabeth.pinto@unesp.br, ueslen.silva@unesp.br, helenice.silva@unesp.br, rogerio.oliveira@unesp.br, daniela.cantane@unesp.br

²Department of Mathematics, University of Portsmouth, Winston Churchill Avenue, Portsmouth PO1 2UP E-mail: dylan.jones@port.ac.uk

de regeneração, sendo assim ineficiente o tratamento. Por outro lado, para uma alta taxa de dose o grande perigo se encontra nos tecidos saudáveis, podendo causar ainda mais danos na região.

O tratamento por radiação segue um planejamento específico, sendo que para se atingir a dose total prescrita é necessário a divisão da dose, geralmente são necessárias de 20 a 30 sessões uniformes de tratamento [1]. Este método de divisão é chamado de fracionamento da dose total. A radioterapia pode ser abordada em 3 fases ou objetivos principais [1]:

1. Seleção do melhor conjunto de feixes: os caminhos ou direções pelos quais a radiação passará de acordo com a anatomia local;
2. Otimização de fluência: quanto de radiação (fluência ou dose) deve ser fornecida ao longo de cada um dos feixes selecionados para um tratamento eficaz;
3. Otimização da entrega, ou seja, como fornecer o tratamento dependente das duas primeiras fases, da maneira mais eficiente possível.

Uma vez que a radiação ionizante pode causar efeitos colaterais como lesões de regiões saudáveis, surge a necessidade de minimizar os efeitos colaterais do tratamento, utilizando diferentes alternativas para atingir o volume alvo (tecido tumoral) evitando a exposição de regiões críticas à radiação, focalizando a dose na região a ser tratada.

A fim de auxiliar no planejamento do tratamento por radiação, modelos de otimização são propostos, em que os diferentes tecidos são especificados assim como seus limites de dose permitidos. Esses modelos buscam direcionar os feixes de tratamento na região a ser curada, maximizando a dose no tumor e minimizando nos tecidos adjacentes. Diversos modelos matemáticos vêm sendo propostos aos longo dos últimos anos utilizando diferentes abordagens e métodos de resolução.

O primeiro modelo de otimização aplicado à radioterapia, foi um modelo de programação linear por Bahr [2] em 1968, porém a partir da década de 1990 outros trabalhos começaram a surgir. Em 1999 Shepard et al. [16] sugeriram três modelos de otimização: modelo de programação linear, modelo de programação não linear e modelo inteiro misto, demonstrando as vantagens e desvantagens de cada um. Holder [10] propôs um modelo de programação linear para o problema de intensidade de dose utilizando o método de pontos interiores para a resolução, este modelo influenciou diversos pesquisadores a modificar ou sugerir outros métodos de resolução como é o caso do modelo aqui proposto. Em 2008, Ergott et al. [8] utilizou heurísticas para a resolução de um modelo de programação inteiro misto para o problema de escolha de feixes; no mesmo ano, Lim et al. [12] utilizou o método exato branch-and-bound para a resolução do mesmo tipo de modelo. Um modelo linear/quadrático de programação hierárquico foi proposto por Clark et al. [4] para ambos problemas de escolha de feixes e de distribuição de dose. Bertissimas et al. [3] propuseram para o problema de escolha de feixe com o problema de intensidade de dose um modelo de programação linear utilizando heurísticas para a resolução. Em 2014, Dias et al. [6] utilizaram um modelo de programação não linear para a escolha do conjunto de feixes utili-

zando metaheurísticas para a resolução. Um modelo multiobjetivo foi proposto por [13] para os problemas de escolha de feixe e intensidade de dose, utilizando mateheurísticas para a resolução.

O objetivo deste trabalho é propor um modelo de programação por metas estendido a fim de examinar o comportamento entre a otimização e o balanço das variáveis a serem minimizadas. A Seção 2 traz uma breve explicação sobre o modelo de programação por metas, seguido pela Seção 3 em que o modelo proposto é descrito. A metodologia utilizada está na Seção 4, posteriormente estão os resultado e discussões na Seção 5 e por fim as conclusões obtidas.

2 A TÉCNICA DE GOAL PROGRAMMING

A técnica de *goal programming* (programação por metas) é utilizada para modelar um problema, de modo que este sempre terá característica linear, sendo assim uma vantagem em relação aos demais modelos de otimização, uma vez que estes possuem métodos de resolução mais rápidos, além de diversos *software* possuírem pacotes de resolução destes modelos. O que difere o modelo de programação por metas da programação linear, é que nesta um objetivo tem que ser atingido, podendo ser ele de minimização ou de maximização. Já a programação por metas, o objetivo é atingir determinadas metas seguindo alguns critérios. Assim, as restrições podem ser violadas pois variáveis desvios são adicionadas, as quais são positivas e negativas. Dependendo da característica da restrição, algum desses desvios terão que ser minimizados ou maximizados na função objetivo. Assim, o problema não possui característica de minimizar ou maximizar o objetivo como acontece no método de programação linear. Podemos analisar metas distintas que podem possuir ambas características, e como objetivo temos que minimizar ou maximizar a soma dos desvios (positivos ou negativos), em que o desvio considerado na função objetivo é aquele que impede a meta de ser atingida [15].

Existem diversos tipos de modelagens de programação por metas: programação de metas por peso, lexicográfico, Chebyshev e estendido. Neste trabalho foi utilizado o de programação por metas estendido, o qual foi proposto em 2001 por Romero [14] e envolve o método de programação por metas por peso, em que se atribuem pesos para as variáveis desvios (para mais ou para menos) com relação as metas estabelecidas para os objetivos, ou seja, as preferências dos objetivos, em conjunto com o Chebyshev, em que o objetivo é um equilíbrio entre o alcance das metas, ou seja, minimizar o máximo desvio. Esta variante permite que todas as variáveis do modelo se adequem, pois um peso α (que varia de 0 a 1) determina qual método envolvido prevalece, assim é possível analisar o comportamento entre a otimização e o balanço das variáveis [7]. O modelo de programação por metas estendido, de uma forma geral, pode ser descrito de acordo com o Modelo (2.1) - (2.5). Em que λ é o desvio normalizado, caracterizando o modelo de Chebyshev. n_i e p_i , $i = 1, \dots, k$ para k restrições do modelo, são respectivamente os desvios negativos e positivos a serem atingidos, de acordo com os respectivos pesos u_i e v_i . Além disso, f_i refere-se ao conjunto de funções das restrições, e g_i ao termo independente do mesmo.

$$\text{Minimizar } (1 - \alpha) \sum_{i=1}^k (u_i n_i + v_i p_i) + \alpha \lambda \tag{2.1}$$

$$\text{Sujeito a } f_i(x) + n_i - p_i = g_i \tag{2.2}$$

$$u_i n_i \leq \lambda \tag{2.3}$$

$$v_i p_i \leq \lambda \tag{2.4}$$

$$(x, \lambda, n_i, p_i) > 0, i = 1, \dots, k \tag{2.5}$$

Assim, se $\alpha = 1$, o modelo se torna o programação por metas de Chebyshev, caso $\alpha = 0$ o modelo assume o programação por metas por peso, e nos valores entre 0 e 1 o modelo encontra o balanço entre ambos. Os pesos u_i e v_i variam de acordo com as prioridades das metas a serem atingidas, em que a soma de todos deve ser igual a 1. Os desvios indesejáveis são sublinhados nas restrições do modelo.

3 MODELO PROPOSTO

O modelo de programação por metas estendido proposto (3.1) - (3.14) tem como objetivo minimizar a soma de desvio de dose nos diferentes tecidos (3.1), sujeito ao conjunto de restrições em que (3.2) e (3.3) limitam respectivamente a dose inferior e superior da região tumoral. (3.4), (3.5) e (3.6) limitam a dose máxima que pode ser recebida pelos tecidos críticos sendo eles bexiga, fêmur e reto, respectivamente. (3.7) limita superiormente a dose dos tecidos saudáveis. (3.8) - (3.13) minimizam cada desvio de (3.1) a um parâmetro de desvio normalizado λ , que consiste em minimizar o máximo peso; e (3.14) garante soluções positivas.

$$\text{Minimizar } (1 - \alpha)(u'_1 n_1 + v'_2 p_2 + v'_3 p_3 + v'_4 p_4 + v'_5 p_5 + v'_6 p_6) + \alpha \lambda \tag{3.1}$$

$$\text{Sujeito a } A_T x + \underline{n_1} - p_1 = TLB \tag{3.2}$$

$$A_T x + n_2 - \underline{p_2} = TUB \tag{3.3}$$

$$A_{C_b} x + n_3 - \underline{p_3} = CUB_b \tag{3.4}$$

$$A_{C_f} x + n_4 - \underline{p_4} = CUB_f \tag{3.5}$$

$$A_{C_r} x + n_5 - \underline{p_5} = CUB_r \tag{3.6}$$

$$A_G x + n_6 - \underline{p_6} = GUB \tag{3.7}$$

$$u_1 n_1 \leq \lambda \tag{3.8}$$

$$v_2 p_2 \leq \lambda \tag{3.9}$$

$$v_3 p_3 \leq \lambda \tag{3.10}$$

$$v_4 p_4 \leq \lambda \tag{3.11}$$

$$v_5 p_5 \leq \lambda \tag{3.12}$$

$$v_6 p_6 \leq \lambda \tag{3.13}$$

$$(x, \lambda, n_i, p_i) \geq 0, i = 1, \dots, 6 \tag{3.14}$$

As variáveis presentes no modelo são:

- $TUB = (1 + tol)*TG$ e $TLB = (1 - tol)*TG$: limitantes de dose superior e inferior do tecido tumoral, respectivamente;
- TG : dose prescrita no tumor;
- tol : porcentagem tolerada de dose;
- $GUB = TG*(1 + 0, 1)$: limitantes superiores de dose para estruturas saudáveis;
- CUB_b , CUB_r e CUB_f : limitantes superiores de dose para estruturas críticas, respectivamente bexiga, reto e fêmur;
- x : vetor de dose modulada dos n subfeixes de k feixes - $x \in \mathfrak{R}^{kn}$;
- A_T , A_C e A_G : matrizes de deposição de dose para os tecidos tumoral, crítico e saudável, respectivamente (crítico dividido em bexiga (A_{C_b}), fêmur(A_{C_f}) e reto (A_{C_r}));
- n_i , para $i = 1, 2$: quantidades de dose faltantes para atingir os limites nos *pixels*¹ do tumor;
- n_i , para $i = 3, \dots, 6$: desvios negativos entre dose absorvida e limites prescritos na bexiga, fêmur, reto e tecido saudável;
- p_i , para $i = 1, \dots, 6$: desvios positivos entre o limite prescrito de seus respectivos tecidos;
- u_i e v_i , para $i = 2, \dots, 6$: pesos que representam a importância de cada objetivo ser alcançado;
- λ : parâmetro de desvio normalizado a ser minimizado;
- α : pode variar de 0 a 1 ($\alpha = 0 \rightarrow$ Programação por metas de pesos; $\alpha = 1 \rightarrow$ Programação por metas de Chebyshev);

4 METODOLOGIA

O Modelo (3.1) - (3.14) proposto foi aplicado a uma imagem real de câncer de próstata (Figura 1) utilizada para montagem das matrizes de deposição de dose A_T , A_C e A_G , foi fornecida pela clínica de radioterapia Arakawa do Hospital da Unimed de Bauru e aprovada pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu processo 79779917.3.0000.5411. Essa matriz possui as características de cada *pixel* da imagem em relação a dose absorvida em cada feixe utilizado no tratamento. Além disso, os parâmetros descritos na Tabela 1 foram definidos para as respectivas variáveis do modelo descrito, em que *Gy* se refere a *Gray*, a qual é a unidade de medida da dose absorvida pelos tecidos, e o conjunto de feixes utilizado foram os ângulos de 0° , 45° , 90° e 135° .

Após definido os parâmetros em relação aos limites de dose, os pesos de cada meta têm que ser encontrados. Para isso, foram propostas 6 combinações com pesos diferentes com o intuito

¹*Pixel* é o menor elemento da imagem.



Figura 1: Imagem de tomografia computadorizada utilizada.

Tabela 1: Valores das variáveis utilizadas no modelo.

TG	tol	CUB_b	CUB_f	CUB_r	GUB
70 Gy	10%	65 Gy	50 Gy	50 Gy	77 Gy

de identificar quais as melhores combinações para maximizar ou minimizar as doses aplicadas ao paciente. Os valores de α são previamente fixados e variados de 0 a 1 com variação de 0.1, em que $\alpha = 0$ o modelo de aproxima do modelo de programação por metas de pesos e $\alpha = 1$ ao modelo de programação por metas de Chebyshev. A análise estatística multivariada utilizando curvas de nível foi aplicada para encontrar a melhor combinação de pesos para o modelo proposto [9, 17]. Foram construídos gráficos de contorno para os conjuntos de variáveis envolvendo todas as combinações de pesos, segundo as possíveis doses reais aplicadas em pacientes. Por exemplo, para o peso u_1 foram analisados os gráficos de contorno para os conjuntos α, u_1 e n_1 ; α, u_1 e p_2 ; α, u_1 e p_3 ; α, u_1 e p_4 ; α, u_1 e p_5 ; α, u_1 e p_6 , verificando todas as combinações possíveis de pesos definidos inicialmente para o modelo. Da mesma forma, esses conjuntos foram repetidos para todos os pesos. Porém, para os desvios que não obtiveram variação em nenhuma das 6 combinações de pesos, o gráfico se mantém em 0 e nenhuma análise pôde ser feita, que são os casos envolvendo os desvios p_2, p_3 e p_6 pois estes foram minimizados em todos os casos. Assim na Seção 5 encontram-se as 3 variações obtidas para cada conjunto de peso.

As combinações de peso foram realizadas através do *software* CPLEX Studio 1271 utilizando o Método de Pontos Interiores Barreira Logarítmica para resolução do Modelo (3.1) - (3.14)

Tabela 2: Combinação de pesos 1.

α	u_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	n_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	λ
0	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.1	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.2	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.3	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.4	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.5	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.6	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.7	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.8	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.9	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
1.0	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5

proposto, em um computador *intel i5 1,8 GHz* com *8,00 GB* de *RAM* no laboratório de informática LCI do Departamento de Bioestatística da UNESP de Botucatu. Os pesos propostos e seus resultados, assim como análise dos mesmos estão descritos na próxima seção.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para análise do melhor conjunto de pesos a ser utilizado no problema, foram propostas algumas combinações e foi realizada uma análise multivariada utilizando curvas de nível. Os gráficos de contorno mostram uma visão bidimensional da relação entre variável resposta e duas variáveis preditoras. As variáveis preditoras são representadas nos eixos x e y e a variável resposta representada por regiões sombreadas. Este gráfico será utilizado para explorar a relação potencial entre os intervalos de α (metas de pesos), os pesos de cada objetivo a ser alcançado (variáveis preditoras) e os pesos dos desvios negativos e positivos (variável resposta).

Foram analisadas 6 combinações de pesos para as diferentes metas a serem atingidas, sendo o peso u_1 para o desvio de dose negativo do limite inferior de dose recebida no tumor; v_2 o peso do desvio de dose positivo para o limite superior de dose recebida no tumor; v_3 , v_4 e v_5 os pesos dos desvios positivos do limite superior de dose recebida, respectivamente, dos tecidos críticos bexiga, fêmur e reto; e v_6 o peso de desvio de dose positivo do limite recebido pelos tecidos saudáveis. As Tabelas 2 a 7 mostram as combinações de distribuição de peso utilizadas, sendo que a soma dos pesos deve ser igual a 1, além de fornecer os desvios minimizados de acordo com os pesos utilizados.

Utilizando as combinações de pesos das Tabelas 2 a 7, foi realizada uma análise multivariada por meio de curvas de nível que se encontram nas Figuras 2 a 7. Através destes gráficos é possível analisar os intervalos de α , e dos pesos que satisfazem a maioria das regiões ótimas dos gráficos.

Tabela 3: Combinação de pesos 2.

α	u_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	n_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	λ
0	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	13	0	0	0	0	0	50
0.1	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	13	0	0	0	0	0	50
0.2	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.3	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.4	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.5	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.6	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.7	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.8	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.9	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5
1.0	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	0.1666	31.5	0	0	0	0	0	31.5

Tabela 4: Combinação de pesos 3.

α	u_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	n_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	λ
0	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0	0	0	13	13	0	63
0.1	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	13	0	0	0	0	0	50
0.2	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	13	0	0	0	0	0	50
0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.4	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.5	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.6	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.7	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.8	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.9	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
1.0	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5

Tabela 5: Combinação de pesos 4.

α	u_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	n_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	λ
0	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.1	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.2	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.3	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.4	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0	13	13	0	63
0.5	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.6	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.7	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.8	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.9	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5
1.0	0.55	0.25	0.05	0.05	0.05	0.05	31.5	0	0	0	0	0	31.5

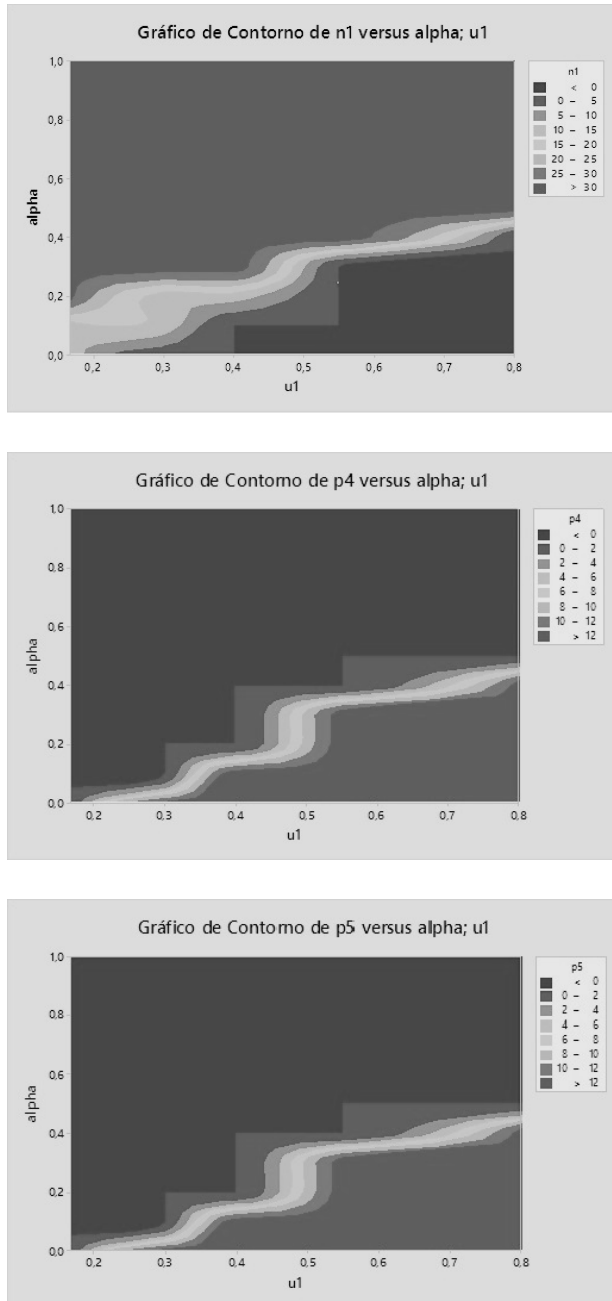


Figura 2: Conjunto envolvendo peso u_1 .

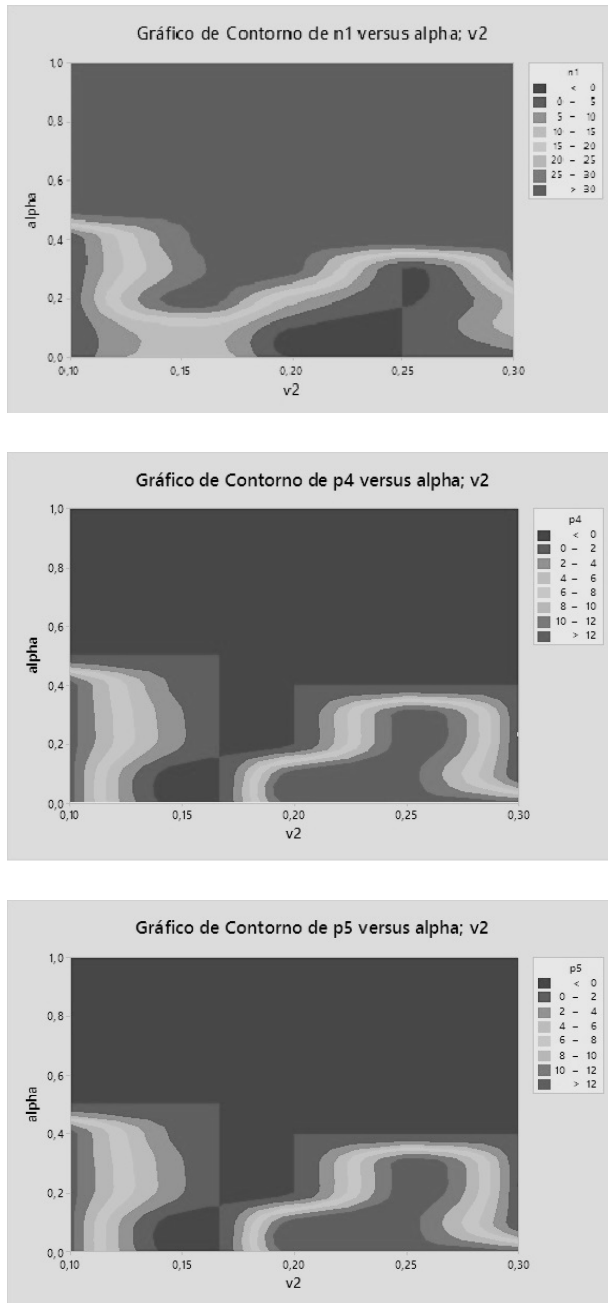


Figura 3: Conjunto envolvendo peso v_2 .

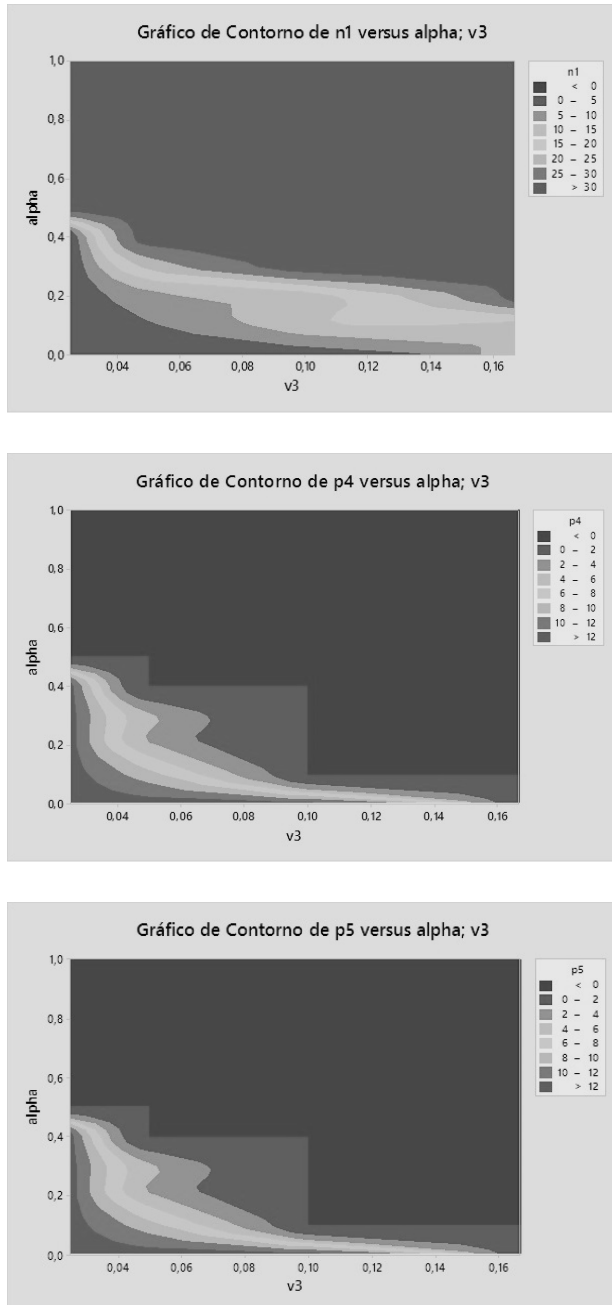


Figura 4: Conjunto envolvendo peso v_3 .

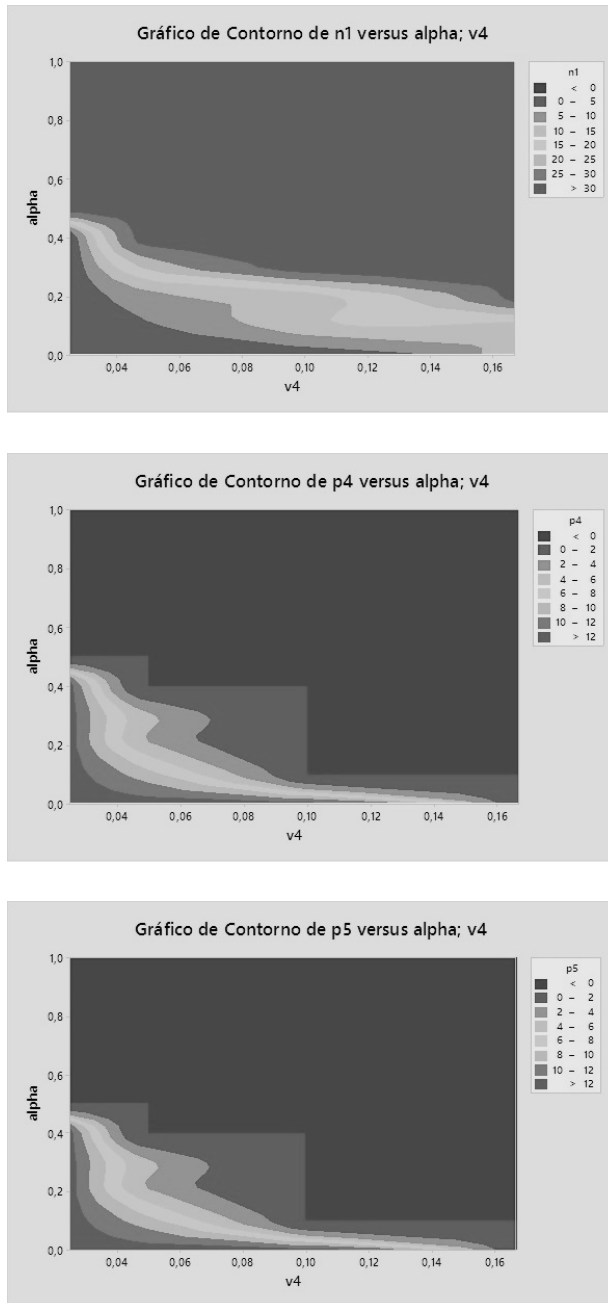


Figura 5: Conjunto envolvendo peso v_4 .

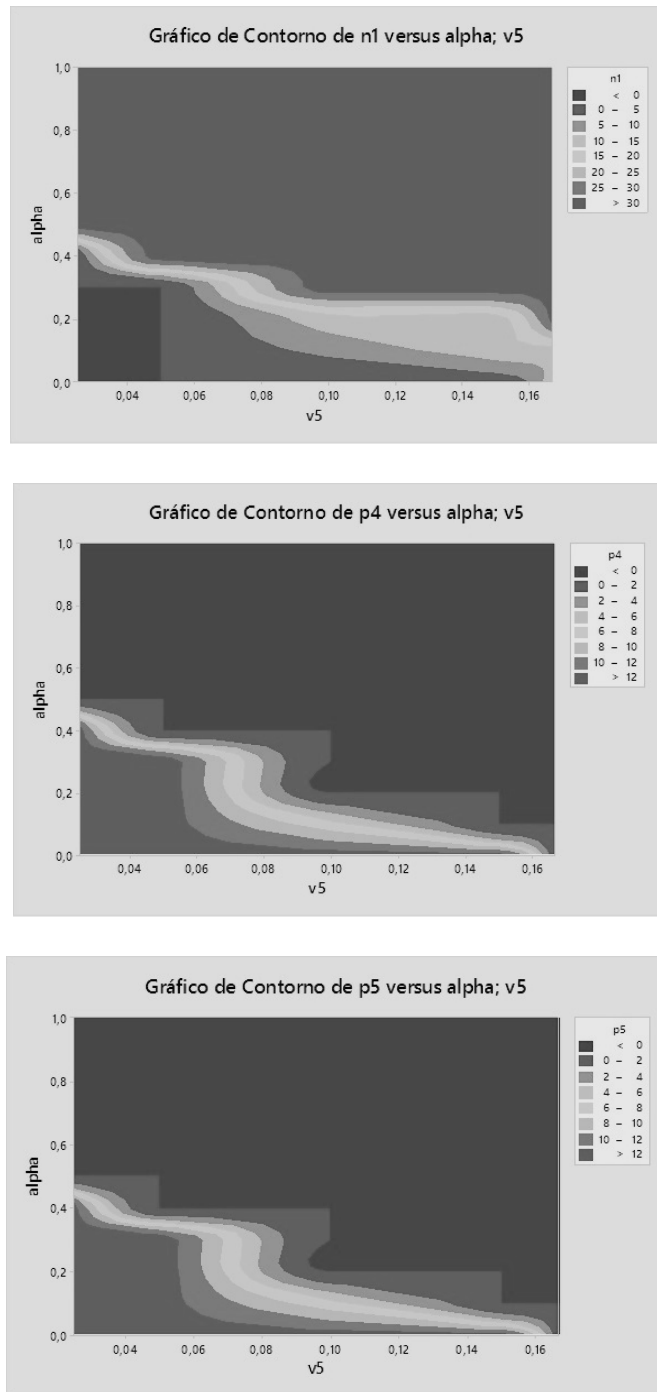


Figura 6: Conjunto envolvendo peso v_5 .

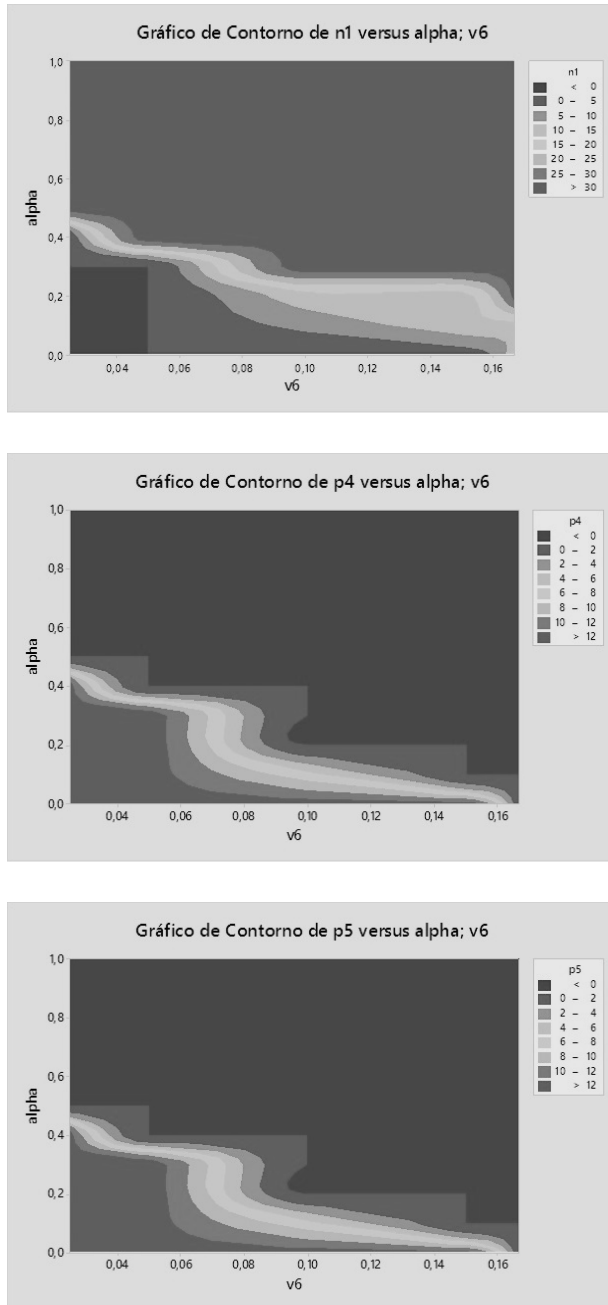


Figura 7: Conjunto envolvendo peso v_6 .

Tabela 6: Combinação de pesos 5.

α	u_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	n_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	λ
0	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	0	0	0	13	13	0	63
0.1	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	13	0	0	0	0	0	50
0.2	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	13	0	0	0	0	0	50
0.3	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.4	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.5	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.6	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.7	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.8	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.9	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5
1.0	0.3	0.3	0.05	0.05	0.15	0.15	31.5	0	0	0	0	0	31.5

Com os resultados das Figuras 2 a 7 pode-se analisar os melhores valores do parâmetro α e dos pesos que minimizam os desvios e, por consequência, diminuem o valor da função objetivo. Na Tabela 8 encontra-se o melhor conjunto obtido, e a Tabela 9 ilustra os resultados obtidos utilizando esse conjunto de peso.

Com os resultados obtidos é possível notar que estes condizem com os fatores biológicos envolvidos, uma vez que para cura do tumor é necessário que o maior peso, ou seja, a prioridade no tratamento seja atingir a dose necessária no tumor. Assim, o peso para o limitante inferior do tumor é maior que os demais, seguido do peso do limitante superior do tumor, e os tecidos críticos e saudáveis com igual importância, pois todos devem ser preservados.

Tabela 7: Combinação de pesos 6.

α	u_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	n_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	λ
0	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0	0	0	13	13	0	63
0.1	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0	0	0	0	13	13	63
0.2	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	13	0	0	0	0	0	50
0.3	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.4	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.5	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.6	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.7	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.8	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
0.9	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5
1.0	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	31.5	0	0	0	0	0	31.5

Tabela 8: Melhor combinação de pesos a ser utilizado.

α	u_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6
0.3	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1

Tabela 9: Resultados obtidos utilizando a melhor combinação de peso.

Função Objetivo	n_1	p_1	n_2	p_2	n_3	p_3	n_4	p_4	n_5	p_5	n_6	p_6	Tempo (s)
31.5	31.5	0	45.5	0	33.5	0	18.5	0	18.5	0	45.5	0	44.1727

Quanto aos desvios obtidos, deve-se minimizar o desvio negativo do limitante inferior do tumor, porém com o melhor conjunto de pesos obtido este desvio foi o único a não ser atingido, mostrando a falta de dose no tumor durante o tratamento, não atingindo a dose prescrita, porém preservando os demais tecidos. As demais restrições do modelo tem como função de minimizar os desvios positivos, uma vez que deve ser obedecido um limite superior de dose para não haver complicações futuras. Todos esses desvios positivos foram obedecidos e, em todas as restrições, os desvios negativos foram altos, ou seja, ainda houve um intervalo entre o limite definido de cada tecido e a dose recebida por eles, garantindo a preservação das células envolvidas.

6 CONCLUSÃO

O modelo de programação por metas aplicado ao planejamento de radioterapia se mostrou eficiente, uma vez que obedeceu todas as restrições e previniu os tecidos adjacentes ao tumor. O método de resolução empregado tanto para resolução do modelo (Método de Pontos Interiores Barreira Logarítmica) e para obtenção do melhor conjunto de pesos (Análise Multivariada) obtiveram bons resultados e foram eficazes.

Como trabalhos futuros, propõe-se a modificação do modelo para o um Modelo de Programação por Metas “Networking” Estendido, em que cada região tecidual é dividida em subregiões, podendo assim haver maior prevenção e exatidão no tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Programa de Pós-graduação em Biometria, à CAPES (o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001) e ao PROPG Unesp edital 10/2017.

ABSTRACT. In this paper an extended goal programming model applied to radiotherapy planning is proposed, in which the best weight combination was found to each goal. The model was applied to a real prostate cancer case and solved by the software CPLEX, where Logarithmic Barrier Interior Point Method was used.

Keywords: goal programming, optimization, radiotherapy.

REFERÊNCIAS

- [1] R. Acosta *et al.* Radiotherapy optimal design: An academic radiotherapy treatment design system. *Operations Research/Computer Science Interfaces*, **47** (2009), 401–425.
- [2] G.K. Bahr, J.G. Kereiakes, R. Finney, J. Galvin & K. Good. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology*, **91** (1968), 686–693.
- [3] D. Bertsimas, V. Cacchiani, D. Craft & O. Nohadani. A hybrid approach to beam angle optimization in intensity-modulated radiation therapy. *Computers & Operations Research*, **40**(9) (2013), 2187–2197.
- [4] V.H. Clark, Y. Chen, J. Wilkens, J.R. Alaly, K. Zakaryan & J.O. Deasy. IMRT treatment planning for prostate cancer using prioritized prescription optimization and mean-tail-dose functions. *Linear Algebra and its Applications*, **428** (2008), 1345–1364.
- [5] M. de Oliveira Santos. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Revista Brasileira de Cancerologia*, (2017), 128.
- [6] J. Dias, H. Rocha, B. Ferreira & M. do Carmo Lopes. Simulated annealing applied to IMRT beam angle optimization: A computational study. *Physica Medica*, **31** (2015), 747–756.
- [7] Dylan Jones. Goal Programming: Tutorial overview of the State of the art. Notas de aula - Goal Programming Workshop (Botucatu, 2018).
- [8] M. Ehrgott, A. Holder & J. Reese. Beam selection in radiotherapy design. *Linear Algebra and its Applications*, **428** (2008), 1272–1312.
- [9] J.S.H. GEP Box & W.G. Hunter. “Statistics for Experimenters: Design, Innovation, and Discovery”. Wiley - Interscience (2005).
- [10] A.G. Holder. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Health Care Management*, **6** (2003), 5–16.
- [11] L.S. J. V. Salvajoli. “Radioterapia em Oncologia.”. Atheneu (2013).
- [12] G. Lim, J. Choin & R. Mohan. Iterative solution methods for beam angle and fluence map optimization in intensity modulated radiation therapy planning. *OR Spectrum*, **30** (2008), 289–309.
- [13] T.M. Obal. “Desenvolvimento e avaliação de matheurística para o combinado problema do posicionamento dos feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia”. Thesis(Ph.D.), Universidade Federal do Paraná, Curitiba (2016).
- [14] C. Romero. Extended lexicographic goal programming: a unifying approach. *Omega*, **29** (2001), 63–71.
- [15] D.P. Santanna, F.Z. Dalmácio, L.L. Rangel & V. Nossa. Goal Programming como Ferramenta de Gestão. *FUCAPE Business School*, (2006), 15.

- [16] D.M. Shepard, M.C. Ferris, G.H. Oliveira & T.R. Mackie. Optimizing the delivery of radiation therapy to cancer patients. *SIAM Review*, **41**(4) (1999), 721–744.
- [17] C.F.J. Wu & M.S. Hamada. “Experiments: Planning, Analysis, and Optimization”. Wiley (2009).