

Universidade Federal Fluminense

ÉRICK BARBOSA DE SOUZA

Otimização do plano de tratamento por radioterapia
em pacientes com gliomas via algoritmos genéticos.

Volta Redonda

2015

ÉRICK BARBOSA DE SOUZA

Otimização do plano de tratamento por radioterapia em pacientes com gliomas via algoritmos genéticos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Orientador:

Prof. Tiago Araújo Neves, D.Sc.

Coorientador:

Prof. Gustavo Benitez Alvarez, D.Sc.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Volta Redonda

2015

S719 Souza, Erick Barbosa de.
Otimização do plano de tratamento por radioterapia em
pacientes com gliomas via algoritmos genéticos. / Erick Barbosa
de Souza. – Volta Redonda, 2015.

69 f. il.

Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) –
Universidade federal Fluminense.

Orientador: Tiago Araújo Neves.

Coorientador: Gustavo Benitez Alvarez.

1. Otimização. 2. Algoritmos genéticos. 3. Métodos de
diferenças finitas. 4. Câncer. 5. Modelo glioma. 5. Radioterapia.
I. Neves, Tiago Araújo. II. Alvarez, Gustavo Benitez. III. Título.

CDD 519.4

Otimização do plano de tratamento por radioterapia em pacientes com gliomas via algoritmos genéticos.

Érick Barbosa de Souza

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

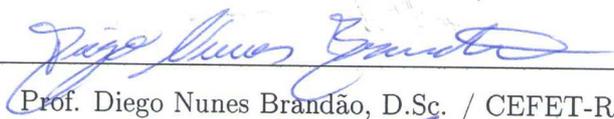
Aprovada por:



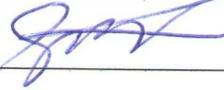
Prof. Tiago Araújo Neves, D.Sc. / MCCT-UFF (Presidente)



Prof. Eliane da Silva Christo, D.Sc. / VEP-UFF



Prof. Diego Nunes Brandão, D.Sc. / CEFET-RJ



Prof. Gustavo Benitez Alvarez, D.Sc. / MCCT-UFF



Prof. Luiz Leduino de Salles Neto, D.Sc. / DCT-UNIFESP



Prof. Panters Rodriguez Bermudez, D.Sc. / MCCT-UFF

Volta Redonda, 13 de Novembro de 2015.

À minha mãe, senhora Isabete.

Agradecimentos

A Deus, por tudo que sou e tudo que tenho.

A minha família, meus pais e irmãos e a todos a quem considero como tal. Em especial, agradeço minha noiva, Núbia, por todos os anos de companheirismo.

Aos professores da UFF que me deram a base fundamental para minha vida acadêmica e profissional. Além do conhecimento técnico, eles me passaram valores e inspiração.

Ao programa Altos Estudos e a todos os envolvidos em sua construção e manutenção. Neste programa tive uma das melhores experiências acadêmicas.

Aos amigos que estiveram comigo durante minha jornada na UFF.

Em geral, a todos que se envolveram direta ou indiretamente em minha formação e na concretização deste trabalho.

Resumo

Gliomas são tumores cerebrais altamente agressivos, eles invadem extensivamente o tecido normal antes do aparecimento de qualquer sintoma. Este trabalho tem como proposta construir um algoritmo genético capaz de encontrar o melhor tratamento por radioterapia através de um simulador que avalia o crescimento do raio do glioma ao longo do tempo, considerando os efeitos da radiação. Na construção deste simulador foi necessário implementar o método de diferenças finitas para resolver numericamente a equação que modela o fenômeno em questão. O simulador construído serve como função objetivo do algoritmo genético implementado, visto que o algoritmo irá escolher o melhor plano de tratamento com base no tamanho do raio do glioma no final de um determinado período. O algoritmo genético proposto teve sua convergência testada, encontrando o melhor tratamento conhecido na literatura. Foram feitos testes com 15 instâncias diferentes e os resultados encontrados são compatíveis com os descritos pela literatura. Todo o trabalho baseia-se na premissa de que os pacientes estão em estágio terminal, logo a otimização teve como objetivo encontrar o tratamento que reduz ao máximo o tamanho do glioma e, conseqüentemente, aumentando seu tempo de sobrevida.

Abstract

Gliomas are highly aggressive brain tumors, they invade normal tissue extensively before the patient feels any symptoms. This paper aims to build a genetic algorithm able to find the best radiation therapy plan for the treatment of glioma through a simulator that evaluates the glioma growth over time considering the effects of radiation. In the construction of this simulator it was necessary to implement the finite difference method to numerically solve the equation that governs the phenomenon. The glioma growth simulator is the objective function of the genetic algorithm implemented to choose the best treatment plan based on glioma radius at the end of a given period. The convergence of the proposed genetic algorithm was tested by finding the best treatment known in the literature. Tests were done using 15 different instances and the results are consistent with those described in the literature. All work is based on the premise that patients are terminally ill, so the goal of this optimization is to find the treatment that causes the maximum reduction of glioma size and consequently increases the survival time.

Palavras-chave

1. Otimização
2. Algoritmos Genéticos
3. Método de Diferenças Finitas
4. Câncer
5. Modelo Glioma
6. Radioterapia

Glossário

α	: Sensibilidade aos efeitos da radioterapia
ρ	: Coeficiente de proliferação
<i>A.G.</i>	: Algoritmo genético
c_1	: Coeficiente de saturação
C_i^k	: Concentração de células cancerígenas no tempo k , posição i no domínio discretizado
d	: Dose aplicada
D	: Coeficiente de difusão
D_W	: Coeficiente de difusão sob a matéria branca do cérebro
D_G	: Coeficiente de difusão sob a matéria cinza do cérebro
F	: Matriz formada por indivíduos gerados
Gy	: Quantidade total de radiação absorvida pelo tecido biológico
m	: Número de nós no domínio espacial
n_{AG}	: Número de filhos gerados
n_d	: Número de frações
N	: Número de indivíduos na população do algoritmo genético
P	: Matriz formada pela população inicial
q	: Medida de eficácia do tratamento por quimioterapia
R	: Probabilidade de morte das células cancerígenas
R_d	: Razão entre a dose final e inicial do tratamento
R_{Min}	: Raio mínimo no processo de descartar as melhores soluções
S	: Probabilidade de sobrevivência das células cancerígenas
w	: Número de nós no domínio temporal

Sumário

1	Introdução	10
1.1	Metodologia e Objetivos	11
1.2	Organização do trabalho	11
2	Câncer e radioterapia	13
2.1	Câncer	13
2.2	Radioterapia	15
3	Trabalhos relacionados	17
3.1	Algoritmos genéticos	17
3.2	Modelagem matemática do câncer	24
4	Metodologia	29
4.1	Algoritmo genético proposto	29
4.1.1	Função Objetivo	32
4.1.1.1	Modelo de crescimento do câncer com radioterapia	32
4.1.1.2	Método de diferenças finitas	34
4.1.1.3	Estudo prévio da função objetivo	38
4.1.2	População inicial	41
4.1.3	Seleção	43
4.1.4	Crossover	45
4.1.5	Mutação	47
4.1.6	Reposição	48

5	Resultados e discussões	51
5.1	Verificação da convergência do algoritmo genético	51
5.2	Algoritmo aplicado as instâncias	56
5.2.1	Instâncias	56
5.2.2	Otimização	57
6	Conclusões e trabalhos futuros	62
	Referências	65

Capítulo 1

Introdução

Mais de 100 doenças são chamadas de câncer, tendo em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Pelo fato de se dividirem rapidamente, células cancerígenas tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem se espalhar para outras regiões do corpo [1]. No ano 2000, 10 milhões de pessoas ao redor do mundo foram diagnosticadas com câncer. Estima-se que o câncer é responsável por cerca de 10% das mortes em todo o mundo, sendo a segunda maior causa de morte após doenças cardiovasculares. O câncer na língua, na mama, no intestino grosso, estômago e fígado estão entre os tipos de câncer de maior ocorrência, em ordem decrescente, no mundo [2].

Dentre os diferentes tipos de câncer, gliomas são tumores cerebrais capazes de invadir extensivamente o tecido normal antes do aparecimento de qualquer sintoma. Glioblastomas pertencem a classe de gliomas altamente agressivos, caracterizados por seu rápido crescimento e alta taxa de invasão. Na maioria dos casos chega-se a óbito com um tempo médio de sobrevivência de 10 a 12 meses depois do diagnóstico e do tratamento [3]. Na suspeita de um tumor cerebral recomenda-se o uso de imagens de ressonância magnética para definir características como tamanho e localização, informações que auxiliam o diagnóstico do câncer [4].

A radioterapia é um tratamento de câncer que faz uso de altas doses de radiação para eliminar células cancerígenas e mitigar seus danos no organismo [5, 6]. Mas junto ao benefício oferecido pelo tratamento, o paciente pode sofrer os efeitos colaterais provenientes da exposição do organismo à radiação. Os efeitos colaterais da radioterapia ocorrem devido à aplicação de altas doses de radiação em células saudáveis causando ao paciente reações como náusea, fadiga, inchaço e alterações urinárias, sendo que tais efeitos estão diretamente relacionados a área de aplicação da radiação. O tratamento pode ser realizado com o ob-

jetivo de curar, interromper ou diminuir o crescimento do tumor. Quando não é possível haver cura, o tratamento pode ser utilizado para diminuir o volume do tumor e controlar os sintomas causados pelo câncer.

Este trabalho aborda a otimização do plano de tratamento por radioterapia em pacientes com glioma e que se encontram em estágio terminal. São utilizadas simulações computacionais para avaliar o crescimento do glioma ao longo do tempo e um algoritmo genético é proposto para encontrar o plano de tratamento que reduza ao máximo o raio do glioma. A relevância deste trabalho se dá pelo fato de não haver necessidade de expor pacientes reais a diferentes tratamentos que poderiam causar danos irreversíveis à saúde. A disponibilidade de modelos matemáticos que descrevem o crescimento do glioma e de ferramentas de otimização compatíveis a abordagem foi a grande motivação deste trabalho, cujo resultado pode trazer informações importantes ao planejamento do tratamento.

1.1 Metodologia e Objetivos

O principal objetivo desta dissertação é encontrar o melhor plano de tratamento por radioterapia para um paciente. O melhor plano será aquele capaz de reduzir ao máximo o tamanho do tumor de um paciente em estado terminal e, desta forma, trazendo um aumento do tempo de sobrevivência deste. Para tanto, será utilizado um algoritmo genético [7], ferramenta de otimização que busca no conjunto de soluções possíveis a melhor solução segundo critério(s) estabelecido(s).

Todos os dados relacionados ao crescimento do tumor são gerados através da simulação computacional. A grande vantagem da simulação é que seu uso dispensa a utilização de pacientes reais para realizar os inúmeros testes que poderiam causar danos irreversíveis à saúde do paciente, ao invés disso pacientes virtuais são submetidos a análise. Vale ressaltar que o estudo realizado com as simulações não é conclusivo, desta forma a confirmação experimental se faz necessária. Os algoritmos apresentados neste trabalho foram implementados no ambiente *MatLab*[®] da *MathWorks*.

1.2 Organização do trabalho

Este trabalho está dividido em seis capítulos, o primeiro e atual capítulo dá ao leitor a introdução ao trabalho escrito, oferecendo uma idéia inicial do conteúdo geral da obra. Há também a descrição dos objetivos e a metodologia utilizada. Os demais capítulos são

descritos com maiores detalhes a seguir:

- **Capítulo 2:** Este capítulo apresenta a contextualização do problema de forma que o leitor conheça um pouco mais sobre os conceitos relacionados ao câncer e à radioterapia.
- **Capítulo 3:** Os trabalhos relacionados são descritos neste capítulo. Eles estão divididos em algoritmos genéticos e modelagem matemática do câncer. A primeira seção descreve os algoritmos genéticos e a utilização destes em problemas de otimização. Na segunda parte do capítulo são apresentados trabalhos na literatura que contém o modelo reativo difusivo do crescimento do glioma.
- **Capítulo 4:** O algoritmo genético proposto é descrito em detalhes neste capítulo. Para a compreensão da função objetivo, é necessário descrever o modelo do crescimento do glioma, que através de uma equação diferencial parcial modela o fenômeno de crescimento. Além da descrição do modelo, o capítulo também apresenta o método utilizado para resolver numericamente a equação e, também, um estudo do comportamento da função objetivo na vizinhança do melhor valor conhecido.
- **Capítulo 5:** Este capítulo inicia com a verificação da convergência do algoritmo proposto, onde é apresentado um teste que verifica a capacidade do algoritmo genético progredir na busca pela melhor solução. A segunda parte contém os resultados obtidos e uma discussão a respeito dos mesmos.
- **Capítulo 6:** As conclusões e propostas para trabalhos futuros são apresentadas neste capítulo.

Capítulo 2

Câncer e radioterapia

Este capítulo explora os conceitos relacionados ao câncer e a radioterapia. Estes dois temas serão apresentados pelos principais conceitos relacionados a cada um, utilizando uma linguagem simples que será de fácil compreensão para os leitores não familiarizados com termos e conceitos referentes à oncologia.

2.1 Câncer

O câncer pode ser definido como uma população de células anormais demonstrando preferência de crescimento temporário e irrestrito, aumentando continuamente o número de células na população [8]. Mais de 100 doenças são chamadas de câncer, tendo em comum o crescimento desordenado de células. Pelo fato de se dividirem rapidamente, células cancerígenas tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo [1]. Estatísticas revelam que a cada três pessoas uma desenvolve câncer. Do grupo formado por pessoas que desenvolvem câncer, um quarto dos homens e um quinto das mulheres chegam a óbito. Alguns fatores que influenciam o desenvolvimento do câncer no organismo são o tabagismo, agentes infecciosos e hábitos alimentares [9].

Dados de 2003 [9] relatam que o tabagismo é responsável por cerca de 4 milhões de mortes por ano, sendo considerado a maior causa de morte devido ao câncer. Há uma forte relação entre o tabagismo e câncer de língua. Em segundo lugar, os agentes infecciosos são os maiores causadores de morte por câncer, aproximadamente 1,6 milhões de casos por ano. Dentre estes agentes estão o HPV, a Hepatite B e o HIV. A relação entre câncer e os hábitos alimentares foi notada na década de 70, quando percebeu-se que a população ocidental, que possui uma dieta rica em subprodutos animais, gordura

e açúcar, apresentava altas taxas de câncer no intestino, na mama e na próstata. Outros fatores relacionados à saúde como obesidade e ingestão de álcool também contribuem para o surgimento do câncer no organismo.

Alguns conceitos importantes relacionados ao câncer são listados a seguir [10]:

1. Neoplasia: No organismo estão presentes o crescimento celular controlado e o não controlado. As neoplasias correspondem às formas de crescimento não controladas e, na prática, são chamadas de “tumores”.
2. Tumor: Corresponde ao aumento do volume dos tecidos, é comumente classificado como benigno ou maligno. Em um tumor benigno, as células mutantes permanecem contidas em um local cercado por uma fronteira bem definida de células saudáveis. Mesmo sendo considerado benigno, eles podem causar danos como pressão e obstrução, porém não se espalham para locais distantes. Na ocorrência de um tumor maligno as células mutantes se misturam com células normais, situação que caracteriza o câncer.
3. Metástase: É a formação de um novo tumor a partir de outro, sem haver continuidade física entre os sítios tumorais. O tratamento de câncer, que geralmente envolve cirurgias seguidas de radioterapia e quimioterapia, torna-se menos efetivo após células do tumor se espalharem para outros sítios. A indeterminação da localização da migração de células cancerígenas faz com que a metástase seja um grande responsável pelo insucesso do tratamento.

O diagnóstico de um tumor geralmente ocorre quando este produz certos efeitos no organismo do paciente. Em sua maioria, mesmo possuindo um tamanho consideravelmente pequeno, provocam perda de peso e falta de apetite. Tumores em órgãos que podem ser facilmente examinados, como a mama, frequentemente apresentam uma perceptível protuberância. No intestino ou no sistema urinário, o câncer pode ser detectado pelo aparecimento de sangue nas fezes ou na urina. A maioria dos efeitos produzidos pelos tumores são devido a sua posição no organismo, ocorrendo situações em que o tumor pode pressionar ou até mesmo destruir tecidos que o circundam [9].

Em muitos casos o paciente não chega a óbito por uma consequência direta do câncer, mas sim devido a conseqüentes doenças do coração ou infecções acidentais. O câncer pode ter relação direta com a morte do paciente dependendo de sua localização e do alcance de sua metástase. A causa mais comum de morte devido ao câncer é o envolvimento de órgãos vitais tanto pela invasão direta ao órgão quanto por metástases [9].

Dentre os diferentes tipos de câncer, gliomas são tumores cerebrais altamente agressivos que invadem extensivamente o tecido normal antes do aparecimento de qualquer sintoma. São classificados numa escala de quatro níveis de agressividade(I-IV) de acordo com sua característica histológica. Glioblastomas, mais comuns em adultos, são gliomas do nível mais alto de agressividade, caracterizados por seu rápido crescimento e alta taxa de invasão. Do que se conhece sobre pacientes com glioblastoma, somente um grupo muito pequeno de pacientes sobrevive mais de três anos. Na maioria dos casos chega-se a óbito com um tempo médio de sobrevivência de cerca de 10 a 12 meses depois do diagnóstico e do tratamento [3].

Algumas circunstâncias como convulsões e disfunção cognitiva, levam ao diagnóstico independente da classificação do tumor. O aumento da pressão intracraniana, em geral, causa um rápido crescimento tumoral seguido de uma sobrecarga do mecanismo que regula a pressão nesta região fazendo com que o paciente desenvolva progressivas dores de cabeça, náuseas, vômitos, sonolência e anormalidades na visão. Na suspeita de um tumor cerebral recomenda-se o uso de imagens de ressonância magnética para definir características como tamanho e localização [3, 4].

2.2 Radioterapia

A radioterapia [5, 6] é um tratamento de câncer que faz uso de altas doses de radiação para eliminar células cancerígenas e mitigar seus danos. A radiação emitida ataca diretamente o DNA das células, que é responsável por controlar o crescimento e a divisão celular. Em doses menores a radiação pode ser utilizada na obtenção de imagens médicas. A quantidade total de radiação absorvida por um tecido biológico, no sistema internacional de medidas, é dada pela unidade de medida chamada Gray(Gy)[11].

Um tratamento de câncer ideal tem como objetivo de eliminar todas as células cancerígenas, até mesmo em áreas onde há a predisposição do aparecimento destas células. A quimioterapia, radioterapia e cirurgia são tratamentos de câncer utilizados há décadas [9]. Na quimioterapia os medicamentos são levados a todas as partes do corpo através da corrente sanguínea, destruindo células doentes que estão formando o tumor e impedindo que elas se espalhem pelo corpo. A remoção por cirurgia tem maior eficácia quando, logo após a remoção do tumor, utiliza-se a quimioterapia ou radioterapia. Devido ao crescimento exponencial da população de células cancerígenas, que é observado nos estágios iniciais da formação do tumor, aplicando a radioterapia após a remoção por cirurgia é

possível atingir um maior número de células que se proliferam mais rapidamente [10].

O tratamento pode ser realizado com o objetivo de curar, interromper ou diminuir o crescimento do câncer. No caso de remoção do tumor, a radiação pode ser aplicada antes ou após a cirurgia. A aplicação da radiação que antecede a cirurgia tem como objetivo diminuir o volume do tumor para facilitar a remoção. Já a aplicação posterior à cirurgia, tem como objetivo prevenir o ressurgimento do tumor. Quando não é possível haver cura, o tratamento pode ser utilizado para diminuir o volume do tumor e controlar os sintomas causados pelo câncer.

A radiação pode ser emitida por uma fonte externa, interna ou por radiofármacos. No primeiro caso, o tratamento é realizado por meio de uma fonte externa que emite um feixe de radiação diretamente nas células cancerígenas. No segundo caso, também chamado de braquiterapia, uma fonte de radiação é inserida no corpo do paciente de forma que a fonte fique próxima ao tumor, possibilitando a aplicação de altas doses de radiação sem causar elevados danos aos tecidos saudáveis. Os radiofármacos são drogas contendo material radioativo que podem circular por diferentes partes do corpo e, desta forma, tratando o câncer e amenizando seus sintomas.

Tendo a radioterapia o poder de eliminar células cancerígenas utilizando altas doses de radiação, seria razoável pensar que quanto mais radiação maior a eficácia do tratamento. Porém, a radiação também atinge células saudáveis e isto pode causar sérios danos à saúde. A relação entre radiação e câncer vem sendo estudada ao longo dos anos através de milhares de estudos feitos com os sobreviventes das bombas atômicas que atingiram o Japão, com pessoas cujo trabalho requer exposição à radiação e de pacientes que tratam o câncer e outras doenças através da radioterapia [6, 9].

Devido ao estresse causado pelas circunstâncias da presença do câncer e de seu tratamento, o paciente pode experimentar sentimentos como ansiedade, depressão, medo e raiva. Os efeitos colaterais da radioterapia acontecem devido à aplicação de altas doses de radiação em células saudáveis, causando ao paciente reações como náusea, fadiga, inchaço e alterações urinárias. Há a possibilidade destas reações serem potencializadas se a quimioterapia for realizada em conjunto com a radioterapia. Todos estes efeitos estão diretamente relacionados à área de aplicação da radiação, ou seja, a reação depende da atividade que a região afetada executa na manutenção do organismo.

Capítulo 3

Trabalhos relacionados

A literatura apresenta diferentes trabalhos relacionados aos modelos matemáticos que descrevem o crescimento do glioma, aplicações de algoritmos genéticos e otimização do tratamento de câncer. Com a evolução dos modelos matemáticos, pesquisas estão sendo realizadas com o objetivo de otimizar tratamentos de câncer.

O modelo padrão de um algoritmo genético terá sua descrição complementada com exemplos de artigos. Serão apresentados três trabalhos sobre a utilização de algoritmos genéticos em problemas de otimização, os dois primeiros estão relacionados ao tratamento do câncer e o terceiro utiliza um simulador como função objetivo, abordagem semelhante a utilizada nesta dissertação. Também serão apresentados trabalhos sobre a modelagem matemática do câncer abordando a equação reativa difusiva que, dentre outras possíveis aplicações, descreve o crescimento do glioma.

3.1 Algoritmos genéticos

Os algoritmos genéticos foram desenvolvidos por J. Holland na década de 1970 para a compreensão dos processos de adaptação dos sistemas da natureza. Mais tarde, na década de 1980, estes algoritmos foram aplicados à problemas de otimização e aprendizagem de máquina [7]. Eles pertencem a classe de algoritmos iterativos e estocásticos na qual não se pode garantir a convergência. Os termos solução e indivíduo são utilizados como sinônimos. O processo de busca por uma solução ótima inicia através da geração de uma população de soluções candidatas e tem seu término quando o algoritmo atinge seu critério de parada. Toda solução na população possui um grau de adaptação atribuído pela função objetivo e, baseado neste atributo, indivíduos são selecionados para formar a próxima geração. Desta forma, quanto maior o grau de adaptação, maiores as chances de

permanecer na população [12].

Os principais conceitos de um algoritmo genético [7] são descritos a seguir:

1. Representação: Toda solução possui uma representação segundo a natureza do problema, podendo ser binária ou real num problema numérico e permutação de símbolos em problemas de ordenação. Os algoritmos genéticos codificam as soluções de um problema em *strings* ou vetores de forma similar a organização da informação genética nos cromossomos dos seres vivos, devido a esta similaridade as soluções de um problema também são chamadas de indivíduos [13]. A Figura 3.1 ilustra a representação de uma solução através da representação de um número inteiro por um vetor preenchido com valores binários.

$$\boxed{1 \mid 0 \mid 1 \mid 0 \mid 0} = 20$$

Figura 3.1: Representação binária

2. População inicial: Pode ser gerada de forma heurística, baseado em experiências prévias, ou aleatória. Em [14] os autores iniciam a população de indivíduos através da geração randômica de números reais entre um limite inferior e superior atribuindo estes valores gerados a cada cromossomo da população. Diferentes estratégias podem ser exploradas na busca pela melhor solução, em [15] a população inicial é gerada em diferentes “ilhas”, ou seja, população dividida em diferentes grupos, realizando primeiramente uma busca pela solução ótima local em cada “ilha” aumentando a convergência da otimização global. Na Figura 3.2, o círculo maior representa o espaço de busca e as soluções são representadas pelos pontos. A Figura 3.2(b), diferente da Figura 3.2(a), exhibe o caso de geração de um conjunto de soluções abrangendo boa parte do espaço de busca.

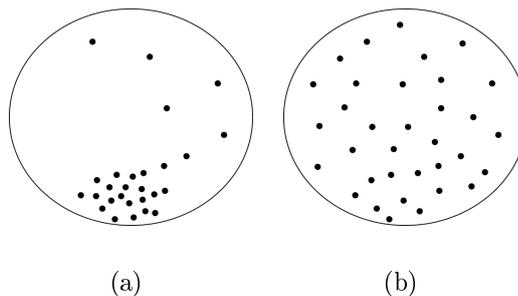


Figura 3.2: Geração da população inicial

3. Função objetivo: O grau de adaptação de uma solução é medido utilizando uma função objetivo. É através desta medida que o algoritmo é capaz de definir quais soluções tem maiores chances de continuar na população. Sem o grau de adaptação não haveria um critério de comparação entre soluções.
4. Estratégia de seleção: Este é um dos principais componentes do algoritmo genético. Toda estratégia de seleção segue o princípio de que quanto mais adaptado é o indivíduo maiores as chances dele ser selecionado. Em [16] são utilizados seleção por torneio, pelo método da roleta e seleção estocástica uniforme.

Na seleção por torneio indivíduos são escolhidos randomicamente para participar de um torneio onde os vencedores serão os indivíduos mais adaptados do grupo selecionado. No método da roleta os indivíduos são dispostos numa “roleta” de forma que as chances de cada um ser escolhido seja proporcional ao grau de adaptação. Ao girar a roleta um seletor fixo irá escolher o indivíduo que estiver sendo apontado no momento em que a roleta pára de girar. A seleção por torneio em relação ao método da roleta, na maioria dos casos, conserva melhor a diversidade das soluções e não requer a ordenação das soluções segundo o grau de adaptação [17]. As Figuras 3.3 e 3.4 representam, respectivamente, a seleção por torneio e o método da roleta.

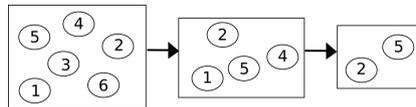


Figura 3.3: Seleção por torneio.

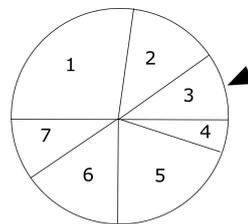


Figura 3.4: Método da roleta.

A seleção estocástica uniforme tem seu funcionamento similar ao método da roleta. Os indivíduos são dispostos numa linha onde cada um toma uma porção proporcional ao grau de adaptação, em seguida um seletor move sobre a linha em passos iguais a partir de um ponto inicial, escolhido randomicamente, de forma que os indivíduos por onde o seletor passar, serão selecionados. A Figura 3.5 faz uma breve ilustração

do funcionamento da seleção estocástica uniforme.

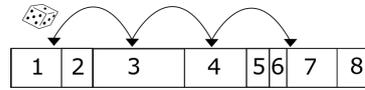


Figura 3.5: Seleção estocástica uniforme.

5. Estratégia de reprodução: A reprodução é responsável pela formação de novas soluções e é realizada através dos operadores de *crossover* e mutação.

- (a) Operador *crossover*: Opera sob dois ou mais indivíduos, tendo o objetivo de combinar características dos pais para gerar filhos. Em [16] há a descrição de três maneiras de realizar um *crossover*. São eles *crossover* de um ponto, *crossover* de dois pontos e *crossover* disperso. A Figura 3.6 exibe o *crossover* de um ponto.

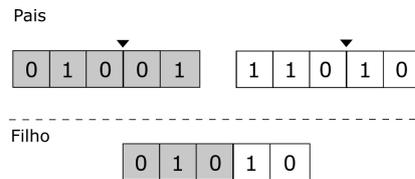


Figura 3.6: *Crossover* de um ponto

O primeiro determina um ponto qualquer do cromossomo que será dividido em duas partes, tendo o cromossomo resultante a primeira parte de um pai e a segunda de outro. O *crossover* de dois pontos é análogo ao primeiro. Neste operador, dois pontos dividem o cromossomo em três partes e estas serão combinadas para formar o cromossomo do filho. A Figura 3.7 exibe o *crossover* de dois pontos.

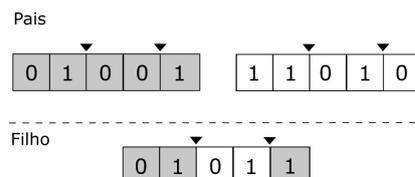


Figura 3.7: *Crossover* de dois pontos

O terceiro *crossover* descrito opera de forma que após a seleção de dois indivíduos para o acasalamento, um cromossomo de mesmo tamanho é criado

e preenchido com valores binários. Neste novo cromossomo, se dada posição contiver o valor 1, a posição correspondente no cromossomo do filho herdará o valor do primeiro indivíduo, e herdará do segundo indivíduo caso esta posição contenha o valor 0. A Figura 3.8 exibe um exemplo de *crossover* disperso.

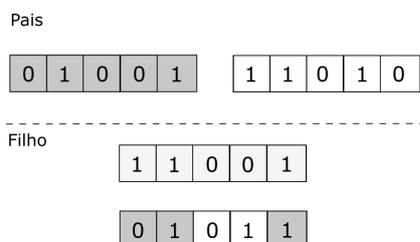


Figura 3.8: *Crossover* disperso

Na literatura encontra-se também operadores de *crossover* mais simples de serem implementados numa representação real. Neste caso, cada posição do cromossomo do filho é dado pela média aritmética dos valores das posições correspondentes nos cromossomos dos pais [18]. A Figura 3.9 exibe o *crossover* de média ponderada.

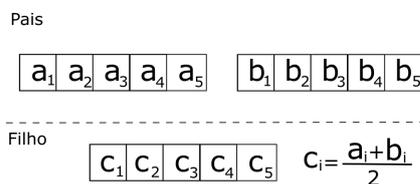


Figura 3.9: *Crossover* de média ponderada

- (b) Operador mutação: Este opera sob um único indivíduo, geralmente realizando pequenas modificações. Existem diferentes tipos de mutação, eles variam do mais simples onde um cromossomo tem certo valor alterado ao mais complexo, como a mutação gaussiana, sendo que a escolha deste operador deve ser feita de modo a assegurar a diversidade genética da população [19].
6. Estratégia de reposição: A fase de reposição consiste em selecionar os indivíduos que irão compor a população da próxima geração. Considerando os extremos, de um lado as estratégias de reposição podem substituir toda a população pelos novos indivíduos gerados e, por outro lado, a cada geração um filho é gerado com o propósito de substituir o pior indivíduo da população. Na estratégia de elitismo [20] o melhor indivíduo é mantido durante as gerações até que um novo indivíduo mais adaptado seja gerado para permanecer na população.

7. Critério de parada: Pode estar relacionado à critérios como a estipulação de um número máximo de gerações, no encontro de uma solução desejável ou no tempo máximo de execução do algoritmo. O critério de um determinado número de gerações sem o aparecimento de um indivíduo mais bem adaptado também é utilizado [19].

O Algoritmo 1 representa um Algoritmo Genético padrão [21]. Este inicia com a geração da população inicial e logo em seguida entra numa repetição que só se encerra quando a condição de parada é atendida. Dentro desta repetição principal, outra repetição se inicia com o papel de gerar novas soluções. O processo de criação de uma nova solução se dá pelo cruzamento de soluções existentes na população, em seguida a aplicação do operador mutação, com probabilidade igual à taxa de mutação, e finalmente a nova solução tem seu grau de adaptação avaliado por uma função objetivo. Estes novos indivíduos gerados são inseridos na população segundo a estratégia de reposição e uma nova geração é iniciada. Após o critério de parada ser atingido, o algoritmo retorna o(s) melhor(es) indivíduo(s).

Algoritmo 1 Algoritmo Genético Padrão

- 1: Gerar uma população inicial
 - 2: **enquanto** A condição de parada não for satisfeita **faça**
 - 3: **repita**
 - 4: **se** A condição de *crossover* for satisfeita **então**
 - 5: Selecione os pais
 - 6: Escolha os parâmetros do *crossover*
 - 7: Realize o *crossover*
 - 8: **fim se**
 - 9: **se** A condição de mutação for satisfeita **então**
 - 10: Selecione os pontos de mutação
 - 11: Realize a mutação
 - 12: **fim se**
 - 13: Avalie o grau de adaptação dos filhos gerados
 - 14: **até** A quantidade total de filhos seja gerada
 - 15: Selecione a nova população
 - 16: **fim enquanto**
 - 17: Retorne o(s) melhor(es) indivíduo(s)
-

Diversos trabalhos apresentam propostas de otimização do tratamento por radioterapia utilizando diferentes modelagens de crescimento de tumor em conjunto com um algoritmo genético [22, 23, 24, 25].

A medicina conta atualmente com equipamentos que permitem a entrega da radiação na região do tumor de forma acurada, protegendo as regiões onde se situam os tecidos saudios. Em [23] encontra-se a otimização de um tratamento de radioterapia conformal tridimensional [6, 26] utilizando algoritmos genéticos multiobjetivo. Trata-se do problema de seleção das direções de feixes em teleterapia, tratamento que envolve a aplicação da radiação no tumor por meio de uma fonte radioativa externa ao paciente, tais direções devem ser escolhidas de forma que o tumor receba altas doses de radiação e os tecidos saudios sejam preservados. Para este problema, a função objetivo possui uma parcela para cada classe de tecido, ela considera o tecido tumoral, tecidos nobres e tecidos saudáveis, e o problema possui restrições relativas a dosagem máxima a todos os tecidos e uma dosagem mínima no tumor. No algoritmo genético implementado a representação de um cromossomo é composto por um ponto alvo no corpo do paciente e um conjunto de direções.

Em [27] os autores trabalharam na proposta de encontrar um plano de tratamento para um paciente específico e compará-lo com o protocolo padrão de atendimento, que são 35 doses diárias de 1.8 Gy, totalizando 63 Gy independente das características do paciente. Para isso foi utilizado a Equação 3.1 em conjunto com um algoritmo evolucionário multiobjetivo de forma a aumentar o controle do tamanho do tumor, tendo um consequente aumento de sobrevivência do paciente, e simultaneamente reduzir a dose em tecidos saudáveis. Foi estabelecido a minimização de duas funções objetivo, a primeira corresponde a quantidade de dose aplicada no tecido sadio e a outra, a quantidade de células tumorais em 7 dias de simulação da Equação 3.1.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla(D\nabla c) + \rho c \left(1 - \frac{c}{c_1}\right) - R(\alpha, d(x, t))c \left(1 - \frac{c}{c_1}\right) \quad (3.1)$$

A utilização combinada da Equação 3.1 e do algoritmo evolucionário multiobjetivo encontra não somente um bom tratamento, mas um conjunto de tratamentos que exibem os melhores *tradeoffs* entre as soluções encontradas e estes são escolhidos de acordo com objetivos específicos do tratamento [28].

A utilização de um algoritmo evolucionário em conjunto com um simulador também é encontrado em [29]. Neste artigo os autores apresentam um ambiente para simulação

da operação em minas a céu aberto. A ferramenta desenvolvida pelos autores, baseada em eventos discretos, permite a criação de cenários de operação, simulação e o uso de algoritmos de otimização mono ou multiobjetivo. Variáveis envolvidas na simulação, tais como o teor de características químicas, tempo de fila, distância percorrida pelos equipamentos de transporte são utilizados na geração de cenários. Os autores trabalharam na otimização do problema utilizando um algoritmo genético levando em consideração dois objetivos conflitantes. São eles a minimização do número de caminhões em operação na mina, tendo como benefício a diminuição do custo de transporte e da manutenção preventiva, e a maximização da produção na mina. Esta foi a modelagem escolhida para o aumento da eficiência da operação.

3.2 Modelagem matemática do câncer

O complexo processo de crescimento tumoral envolve fenômenos que ocorrem em diferentes escalas. Do ponto de vista da modelagem, tal processo ocorre em escalas microscópica, mesoscópica e macroscópica [30]. Na escala microscópica ocorrem processos a nível sub celular, como a absorção de nutrientes. A nível celular ocorrem os processos na escala mesoscópica, tais como as interações entre células cancerígenas e outros tipos de células. A escala macroscópica está relacionada aos processos a nível tecidual, tais como migração de células, respostas mecânicas e interação com tecidos externos. Pelo fato dos eventos em diferentes escalas possuírem dependência mútua, a total descrição de um fenômeno é feita considerando todas as escalas.

A modelagem destes fenômenos geralmente é desenvolvida por um processo contínuo de refinamento até alcançar os resultados desejáveis. O processo começa com a observação do fenômeno biológico e com a tentativa de encontrar um modelo matemático para explicá-lo a partir das observações feitas. Se o modelo explica satisfatoriamente o fenômeno observado, o processo de modelagem está concluído. Caso contrário, deve-se buscar os erros cometidos nos passos anteriores investigando se a observação foi realizada corretamente e se o modelo matemático segue as propriedades qualitativas da solução observada, se existem problemas de ordem numérica ou se o próprio modelo matemático está correto [30]. A Figura 3.10 apresenta o fluxograma do processo de modelagem de fenômenos descrita.

Os modelos matemáticos em conjunto com a simulação computacional fornecem *insights* sobre o mecanismo que controla o crescimento e evolução do tumor, sugerindo

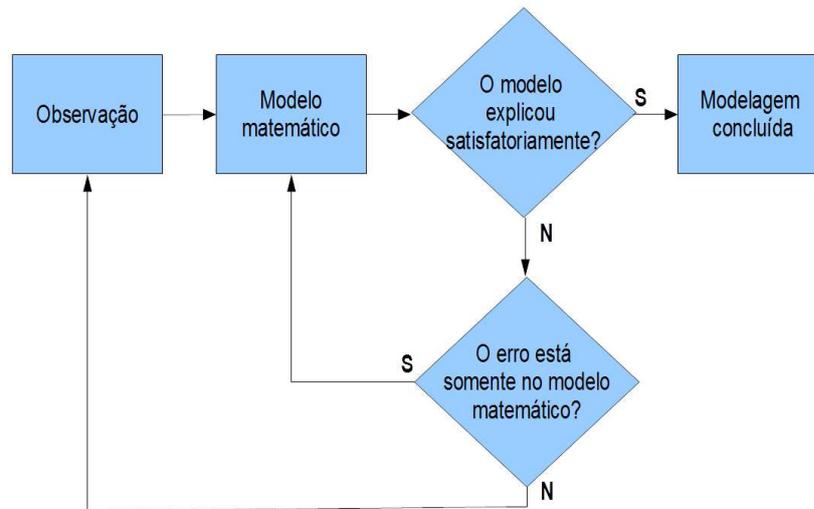


Figura 3.10: Processo de modelagem de fenômenos

direções para o tratamento do câncer. O desenvolvimento de modelos matemáticos para o crescimento tumoral requer conhecimento em diferentes áreas, em particular na compreensão dos fenômenos biológicos envolvidos e na habilidade de utilizar diversas ferramentas matemáticas para obter resultados quantitativos e qualitativos.

Segundo [3, 31], na década de 1990 o professor J. D. Murray trabalhou na questão de como medir o crescimento do glioma. Em seu trabalho, formulou o problema através de uma equação de conservação que diz que a taxa de variação da população das células tumorais é igual à soma da difusão e da proliferação destas células. Este conceito foi expresso por uma equação diferencial parcial, Equação 3.2, assumindo que a difusão de células tumorais é descrita pela Lei de Fick [32].

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (3.2)$$

$$\begin{cases} c(x, 0) = c_0(x) & \forall x \in B, \\ \vec{n} \cdot \nabla c = 0 & \forall x \in \partial B. \end{cases}$$

Sendo $c = c(x, t)$ a concentração de células tumorais na posição x e tempo t , D o coeficiente de difusão em $cm^2 dia^{-1}$ e ρ , o coeficiente de proliferação em dia^{-1} , no caso de um problema unidimensional e B seu domínio. A condição inicial deste modelo é $c(x, 0) = c_0(x)$ onde $c_0(x)$ define a concentração inicial de células tumorais. A condição de contorno impõe a não migração de células tumorais além das fronteiras do cérebro.

Uma propriedade característica deste modelo é a aproximação de Fisher [32], que estabelece uma simetria esférica no crescimento do tumor e torna possível a comparação do crescimento de células tumorais detectadas por imagens de ressonância magnética à propagação de uma onda. Duas imagens tiradas de um paciente num determinado período sem intervenção cirúrgica são suficientes para obter uma aproximação da velocidade de crescimento do tumor, que é dada por $v = 2\sqrt{D\rho}$ [3].

Em [31] é descrito um modelo que leva em consideração a estrutura heterogênea do cérebro, a mobilidade do glioma difere quando este se encontra na matéria branca e na matéria cinza do cérebro, permitindo escrever o coeficiente de difusão em função da posição $D(x)$. Desta forma a Equação 3.2 pode ser reescrita como a Equação 3.3, onde $D(x)$ assume dois valores em seu domínio, D_G quando x corresponde a região de matéria cinza e D_W , quando x corresponde a região de matéria branca, sendo $D_W > D_G$ a relação entre as duas constantes.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (3.3)$$

$$\begin{cases} c(x, 0) = c_0(x) & \forall x \in B, \\ \vec{n} \cdot \nabla c = 0 & \forall x \in \partial B. \end{cases}$$

Swanson et al. [33] propõem um modelo de crescimento do glioma considerando os efeitos da radioterapia. Este novo modelo adiciona à Equação 3.3 o termo $R(\alpha, d(x, t))$, que representa a probabilidade de morte das células tumorais e o efeito da radioterapia na posição x no tempo t , e α representa a sensibilidade do paciente aos efeitos da radioterapia. Considerando T o conjunto de dias de tratamento, o termo $R(\alpha, d(x, t))$ é dado por (3.4).

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \text{se } t \notin T, \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \text{se } t \in T. \end{cases} \quad (3.4)$$

O termo $S(\alpha, d(x, t))$, dado por (3.4), representa a probabilidade de sobrevivência das células cancerígenas, onde n representa o número de frações, $d(x, t)$ a dose fracionada e α/β uma constante que, na prática, assume o valor de 10 Gy [33].

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, \quad \text{onde} \quad BED = nd(x, t) \left(1 + \frac{d(x, t)}{\alpha/\beta}\right) \quad (3.5)$$

Adicionando o termo (3.4) na Equação 3.3 obtém-se a Equação 3.6 sujeita a uma

condição inicial e a mesma condição de contorno da Equação 3.2.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (3.6)$$

$$\begin{cases} c(x, 0) = c_0(x) & \forall x \in B, \\ \vec{n} \cdot \nabla c = 0 & \forall x \in \partial B. \end{cases}$$

Em relação aos tratamentos de câncer, a literatura [31] apresenta uma modelagem do crescimento do glioma considerando os efeitos da quimioterapia. Sendo $G(t)$ o termo referente ao perfil temporal do tratamento por quimioterapia, $G(t) = q$ é constante quando há e $G(t) = 0$ quando não há terapia. A constante q é a medida de eficácia do tratamento, sendo que $q > \rho$ representa a condição para a diminuição da proliferação do tumor, ou seja, numericamente o termo $G(t)c$ deve ser maior que o termo ρc . A Equação 3.7 modela o crescimento do glioma sob efeito da quimioterapia.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c - G(t)c \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (3.7)$$

$$\begin{cases} c(x, 0) = c_0(x) & \forall x \in B, \\ \vec{n} \cdot \nabla c = 0 & \forall x \in \partial B. \end{cases}$$

Em [3] é encontrado um modelo que considera que o tumor não cresce indefinidamente. Matematicamente é inserido na Equação 3.3 um coeficiente de saturação c_1 , tendo seu valor aproximado em 10^8 células/cm³. Este modelo é dado pela Equação 3.8.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c \left(1 - \frac{c}{c_1}\right) \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (3.8)$$

$$\begin{cases} c(x, 0) = c_0(x) & \forall x \in B, \\ \vec{n} \cdot \nabla c = 0 & \forall x \in \partial B. \end{cases}$$

Em Junior et al. [34] a Equação 3.6 foi utilizada para simular o crescimento de um glioma, discretizando o domínio espacial através do método de diferenças finitas e o domínio temporal pelos métodos implícitos de Euler e Crank-Nicolson [35]. Foi realizada a simulação de cinco esquemas de fracionamento de dose que foram validados ao encontrar resultados próximos aos apresentados por Swanson et al. [33]. Os casos unidimensional e bidimensional do problema foram resolvidos, sendo o primeiro caso resolvido pelo método

de Euler e Cranck-Nicolson e o segundo caso somente pelo método de Crank-Nicolson, por apresentar precisão superior a do primeiro método.

O trabalho desenvolvido por Juliana et al. [36] consiste na utilização de séries temporais via suavização exponencial para prever a taxa de crescimento do glioma de um paciente submetido a um tratamento por radioterapia. Neste estudo, a série temporal tem como dados de entrada os resultados obtidos na resolução numérica da Equação 3.6. Assim como em [34], o estudo em [36] oferece uma forma de auxiliar a tomada de decisão no planejamento do tratamento por radioterapia sem causar danos, que poderiam ser irreversíveis, ao paciente diagnosticado com câncer.

No presente trabalho será utilizada a Equação 3.6 com coeficiente de difusão constante, ou seja, D é constante em todo o domínio [33]. O Capítulo 4 fará uma discussão acerca da equação utilizada e de que maneira esta será utilizada na busca pelo melhor plano de radioterapia. Apesar da literatura apresentar outros modelos relacionados ao crescimento do câncer, Equações 3.7 e 3.8, estes não foram utilizados neste trabalho pelo fato do autor não ter encontrado dados que poderiam validar o trabalho que seria desenvolvido nesta dissertação.

Capítulo 4

Metodologia

Neste capítulo, um algoritmo genético é proposto para encontrar a distribuição de doses que minimize o raio do glioma. Adotou-se como padrão o período de avaliação de oitenta dias de tratamento [33]. O processo de otimização considera este período para encontrar a melhor distribuição de doses. Logo, a comparação dos raios resultantes de cada tratamento é feita no último dia deste período. Neste trabalho, os termos plano tratamento e distribuição de doses ao longo do tempo serão utilizados como sinônimos.

A Seção 4.1.1.1 apresenta, de forma mais detalhada em relação ao Capítulo 3, o modelo de Swanson para crescimento de gliomas na presença da radioterapia [33]. Esta apresentação se faz necessária para a compreensão da função objetivo do algoritmo genético proposto, que avalia uma solução e atribui um grau de adaptação. A função objetivo é composta por um simulador que resolve numericamente a Equação 4.1 pelo método de diferenças finitas e, desta forma, é capaz de atribuir o raio do glioma no final do período de tratamento para cada plano de tratamento, ou seja, atribui o grau de adaptação a cada solução avaliada.

4.1 Algoritmo genético proposto

Esta seção contém a descrição completa do Algoritmo Genético(A.G.) proposto para a otimização do plano de tratamento de câncer presente neste trabalho. Para melhor organização do texto, foi descrito no Algoritmo 2 a estrutura geral do A.G. com as chamadas das funções necessárias à realização do processo de otimização, sendo que cada função específica é descrita posteriormente. A função objetivo é determinada pelo uso dos algoritmos 3 e 4 apresentados na Seção 4.1.1.2.

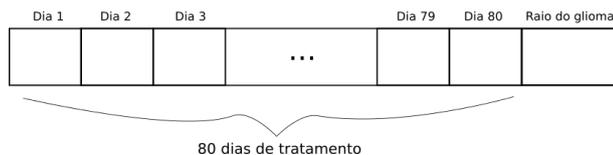


Figura 4.1: Vetor solução

Um vetor de oitenta e uma posições foi utilizado para representar uma solução. A primeira posição do vetor está relacionada ao primeiro e a octagésima posição ao último dia de tratamento, cada posição do vetor armazena o valor da dose de radiação aplicada no dia correspondente. A última posição do vetor armazena o valor do raio do glioma, em milímetros, no último dia de tratamento. Para o A.G. proposto, o raio do glioma representa o grau de adaptação. Portanto, a população de soluções do A.G. proposto utiliza a estrutura descrita pela Figura 4.1.

Algoritmo 2 Algoritmo Principal

- 1: Gere uma população inicial de 256 indivíduos
 - 2: Avalie o grau de adaptação de cada indivíduo da população
 - 3: Ordene a população segundo o grau de adaptação
 - 4: **enquanto** Número de gerações sem melhora < 300 **faça**
 - 5: **repita**
 - 6: Selecione 2 pais pela Seleção por Torneio
 - 7: Realize o *crossover*
 - 8: Corrija a solução de modo a não exceder a dose total
 - 9: **se** A condição de mutação for atendida **então**
 - 10: Realize a mutação
 - 11: **fim se**
 - 12: **até** Até que 10 filhos sejam gerados
 - 13: Avalie o grau de adaptação dos filhos gerados
 - 14: Introduza os filhos gerados na população e ordene-a
 - 15: **se** Em 60 gerações não houver o aparecimento de um indivíduo mais bem adaptado **então**
 - 16: Substitua 1/4 dos piores indivíduos por novos indivíduos gerados aleatoriamente
 - 17: **fim se**
 - 18: Selecione a nova população
 - 19: **fim enquanto**
 - 20: Retorne o(s) melhor(es) indivíduo(s)
-

No Algoritmo 2 pode-se verificar os passos seguidos na otimização do plano de tratamento de câncer. Inicia-se com a geração de N indivíduos através do Algoritmo 5 seguido de sua avaliação através dos algoritmos 3 e 4. Após esta geração, o algoritmo entra numa repetição onde a condição de parada é o não surgimento de uma solução mais bem adaptada em 300 gerações. Dentro desta repetição há uma estrutura de repetição que gera n_{AG} novos indivíduos. Tal processo tem início com a seleção de dois indivíduos pelo Algoritmo 6 e em seguida, realiza o *crossover* pelo Algoritmo 7 gerando um novo indivíduo. Cada indivíduo gerado tem 20% chance de sofrer mutação, processo descrito pelo Algoritmo 9. Vale lembrar que neste trabalho, os termos “indivíduo” e “solução” são utilizados como sinônimos.

Após a geração de n_{AG} indivíduos, cada um é avaliado pelos algoritmos 3 e 4. Em seguida estes são inseridos na população inicial segundo o Algoritmo 10. Para que o algoritmo não fique com soluções muito semelhantes, situação que pode levar a convergência prematura, foi proposto um mecanismo de diversificação. Se em 60 gerações não houver o surgimento de uma solução mais adaptada que o melhor indivíduo da população, então 1/4 da população, correspondente aos piores indivíduos, é substituída por novos indivíduos gerados pelo Algoritmo 5. Após esta última etapa o algoritmo refaz todos estes passos até que a condição de parada seja atendida. A Figura 4.2 ilustra o funcionamento do Algoritmo 2.

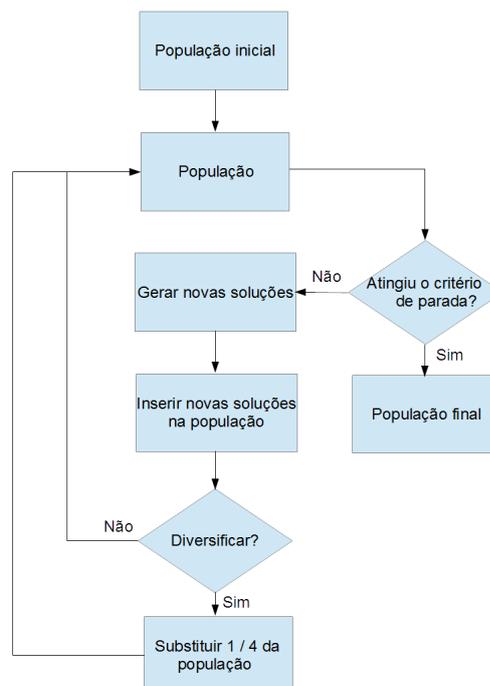


Figura 4.2: Fluxograma do algoritmo principal

4.1.1 Função Objetivo

A função objetivo é composta por um simulador que resolve numericamente a Equação 4.1 pelo método de diferenças finitas. O simulador tem como dados de entrada a distribuição de doses ao longo do tratamento. A partir desta informação ele é capaz de calcular a evolução da concentração de células cancerígenas ao longo do tempo e, desta forma, atribuir o raio do glioma no final do tratamento para cada solução do algoritmo genético.

4.1.1.1 Modelo de crescimento do câncer com radioterapia

O modelo representado pela Equação 4.1 consiste na modificação da Equação 3.6 considerando o coeficiente de difusão constante $D(x) = D$. O conjunto de números reais $B = [0, 200]$ representa o domínio da Equação 4.1.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (4.1)$$

$$\begin{cases} c(x, 0) = L^3 e^{-100(\frac{x}{L})^2}, \\ \vec{n} \cdot \frac{\partial c(x, t)}{\partial x} = 0 \quad \forall x \in \partial B. \end{cases}$$

Seja T o conjunto de dias de tratamento, o termo $R(\alpha, d(x, t))$ representa a probabilidade de morte das células tumorais e é dado pela Equação 4.2.

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \text{se } t \notin T, \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \text{se } t \in T. \end{cases} \quad (4.2)$$

Quando não houver terapia a Equação 4.2 terá seu valor nulo, pois sem aplicação da radiação a probabilidade de eliminar células cancerígenas do organismo é zero. Os eventos de morte e de sobrevivência de células cancerígenas são complementares, por esta razão o termo $S(\alpha, d(x, t))$, dado pela Equação 4.3, representa a probabilidade de sobrevivência destas células.

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, \quad \text{onde} \quad BED = nd(x, t) \left(1 + \frac{d(x, t)}{\alpha/\beta} \right) \quad (4.3)$$

Dos termos presentes em (4.3), n representa a quantidade de doses, o quociente α/β considerado uma constante de valor 10 Gy e $d(x, t)$ a dose fracionada [33]. O parâmetro α

representa a sensibilidade do paciente ao tratamento, um valor alto para este parâmetro corresponde a um maior número de células cancerígenas eliminadas durante o tratamento.

A Equação 4.1 permite simular a evolução da concentração de células cancerígenas no tecido cerebral ao longo do tempo. Pode-se aplicar em um “paciente virtual” diferentes tratamentos variando a distribuição das doses no tempo. Este modelo permite a criação de um cenário com infinitas possibilidades de planos de tratamento, o que sugere a utilização de ferramentas de otimização para encontrar planos que possam minimizar o tamanho do glioma presente no tecido cerebral do paciente.

A determinação do raio do glioma é de fundamental importância para este trabalho. É através desta medida que o algoritmo genético irá selecionar, dentre os diversos planos de tratamento, o plano que minimize o raio do glioma. A Figura 4.3 exibe a concentração inicial de células cancerígenas, representada pela linha contínua, e a concentração após três dias, representada pela linha tracejada não horizontal. A linha horizontal representa a margem detectável, valor obtido por meio da simulação dos tratamentos descritos em [33]. Desta forma, toda concentração abaixo de 5×10^6 células/ mm^3 não é detectável e o raio do glioma pode ser obtido através da interseção das curvas concentração de células cancerígenas e margem detectável. Assim, o glioma não pode ser visualizado em toda sua extensão e o coeficiente de invisibilidade, dado por D/ρ , determina numericamente quão “invisível” um glioma pode ser [27].

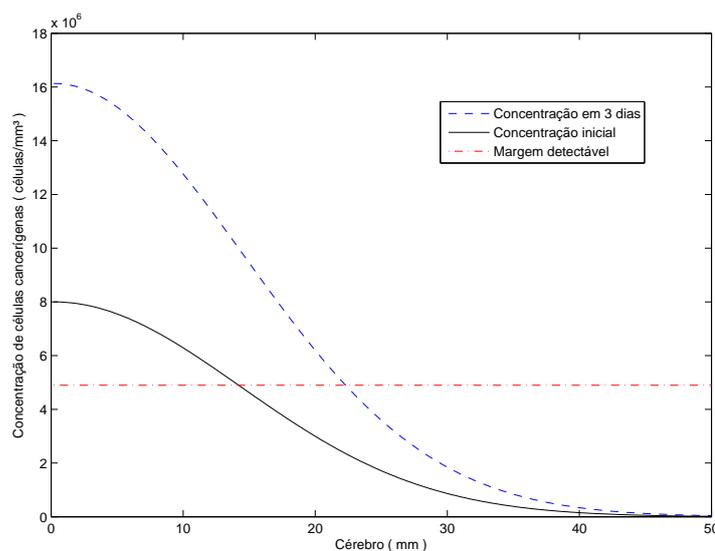


Figura 4.3: Concentração de células cancerígenas em 1/4 do domínio.

4.1.1.2 Método de diferenças finitas

Considere o problema de encontrar as derivadas parciais de uma função de duas variáveis $\psi = f(x, t)$. Para encontrar as derivadas em relação ao espaço x e o tempo t , o método de diferenças finitas propõe a discretização do domínio da função $\psi(x, t)$. Esta discretização pode ser representada por um plano, ou malha, $x - t$ subdividido em pequenos retângulos de dimensões Δx e Δt como mostrado na Figura 4.4 [37].

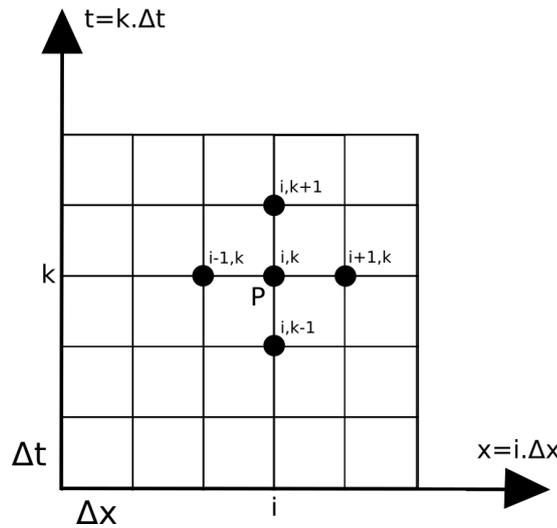


Figura 4.4: Domínio discretizado

Um ponto P qualquer dos nós desta malha possui coordenadas ($x = i\Delta x, t = k\Delta t$) onde $i, k = 0, 1, 2, \dots$, desta forma os valores de ψ podem ser expressos por $\psi = f(x = i\Delta x, t = k\Delta t)$. As derivadas de primeira ordem avançada no espaço e no tempo, correspondente as equações 4.4 e 4.5 respectivamente, e de segunda ordem centrada no espaço e no tempo, correspondendo as equações 4.6 e 4.7 respectivamente, da função $\psi = \psi(x, t)$ em seu domínio discretizado são obtidas utilizando a Série de Taylor e o Teorema do Valor Médio [38].

$$\frac{\partial \psi}{\partial x}(x_i, t_k) = \frac{\psi(x_{i+1}, t_k) - \psi(x_i, t_k)}{\Delta x} - \frac{\Delta x}{2} \frac{\partial^2 \psi(x_i^*, t_k)}{\partial x^2} \quad \text{onde } x_i^* \in [x_i, x_{i+1}] \quad (4.4)$$

$$\frac{\partial \psi}{\partial t}(x_i, t_k) = \frac{\psi(x_i, t_{k+1}) - \psi(x_i, t_k)}{\Delta t} - \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial^2 \psi(x_i, t_k^*)}{\partial t^2} \quad \text{onde } t_k^* \in [t_k, t_{k+1}] \quad (4.5)$$

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2}(x_i, t_k) = \frac{\psi(x_{i+1}, t_k) - 2\psi(x_i, t_k) + \psi(x_{i-1}, t_k)}{\Delta x^2} - \frac{\Delta x^2}{12} \frac{\partial^4 \psi}{\partial x^4}(x_i^*, t_k)$$

onde $x_i^* \in [x_{i-1}, x_{i+1}]$ (4.6)

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2}(x_i, t_k) = \frac{\psi(x_i, t_{k+1}) - 2\psi(x_i, t_k) + \psi(x_i, t_{k-1}))}{\Delta t^2} - \frac{\Delta t^2}{12} \frac{\partial^4 \psi}{\partial t^4}(x_i, t_k^*)$$

onde $t_k^* \in [t_{k-1}, t_{k+1}]$ (4.7)

O método de Crank-Nicolson [35, 39] consiste em tomar a derivada do espaço como a média aritmética nos tempos k e $k + 1$. Utilizando a função $\psi = \psi(x, t)$ como exemplo, as derivadas (4.4) e (4.6) pelo método de Crank-Nicolson seriam representadas pelas aproximações 4.8 e 4.9, respectivamente.

$$\frac{\partial \psi}{\partial x} \approx \frac{1}{2} \left(\frac{(\psi_{i+1}^{k+1} - \psi_i^{k+1})}{\Delta x} + \frac{(\psi_{i+1}^k - \psi_i^k)}{\Delta x} \right) + O(\Delta x^2) \quad (4.8)$$

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} \approx \frac{1}{2} \left(\frac{(\psi_{i+1}^{k+1} - 2\psi_i^{k+1} + \psi_{i-1}^{k+1})}{\Delta x^2} + \frac{(\psi_{i+1}^k - 2\psi_i^k + \psi_{i-1}^k)}{\Delta x^2} \right) + O(\Delta x^2) \quad (4.9)$$

Discretizando o domínio da Equação 4.1 em m nós espaciais e w temporais, pelo método de Crank-Nicolson temos a Equação 4.10.

$$\frac{C_i^{k+1} - C_i^k}{\Delta t} = D \frac{1}{2} \left(\frac{C_{i+1}^{k+1} - 2C_i^{k+1} + C_{i-1}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{C_{i+1}^k - 2C_i^k + C_{i-1}^k}{\Delta x^2} \right) +$$

$$+ \rho \frac{1}{2} (C_i^{k+1} + C_i^k) - R \frac{1}{2} (C_i^{k+1} + C_i^k) \quad (4.10)$$

A comparação termo a termo da Equação 4.1 com a Equação 4.10 é feita pelas aproximações 4.11, 4.12, 4.13 e 4.14.

$$\frac{\partial c}{\partial t} \approx \frac{C_i^{k+1} - C_i^k}{\Delta t} + O(\Delta t^2) \quad (4.11)$$

$$D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \approx D \frac{1}{2} \left(\frac{C_{i+1}^{k+1} - 2C_i^{k+1} + C_{i-1}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{C_{i+1}^k - 2C_i^k + C_{i-1}^k}{\Delta x^2} \right) + O(\Delta x^2) \quad (4.12)$$

$$\rho c \approx \rho \frac{1}{2} (C_i^{k+1} + C_i^k) \quad (4.13)$$

$$R(\alpha, d(x, t))c \approx R \frac{1}{2} (C_i^{k+1} + C_i^k) \quad (4.14)$$

Com a Equação 4.10 não é possível determinar a solução C_i^{k+1} para o primeiro e último nó do domínio discretizado, pois haverão $m - 2$ equações e m incógnitas. Para resolver este problema a condição de contorno (4.15) discretizada pelo método de Crank-Nicolson é representada pelas equações 4.16 e 4.17.

$$\vec{n} \cdot \frac{\partial c}{\partial x} = 0 \quad (4.15)$$

$$(-1) \frac{1}{2} \left[\frac{-3C_1^{k+1} + 4C_2^{k+1} - C_3^{k+1}}{2 \Delta x} + \frac{-3C_1^k + 4C_2^k - C_3^k}{2 \Delta x} \right] = 0 \quad (4.16)$$

$$\frac{1}{2} \left[\frac{3C_m^{k+1} - 4C_{m-1}^{k+1} + C_{m-2}^{k+1}}{2 \Delta x} + \frac{3C_m^k - 4C_{m-1}^k + C_{m-2}^k}{2 \Delta x} \right] = 0 \quad (4.17)$$

As Equações 4.10, 4.16 e 4.17 formam um sistema de equações lineares com m equações e m incógnitas. A identidade (4.18) apresenta este sistema como um produto de matrizes, onde A e B são matrizes formadas pelos coeficientes de C_i^{k+1} e C_i^k respectivamente.

$$AC^{k+1} = BC^k \quad (4.18)$$

Onde,

$$A = \begin{bmatrix} 3 & -4 & 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_1 & A_2 & A_3 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_1 & A_2 & A_3 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & A_1 & A_2 & A_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & A_1 & A_2 & A_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 & -4 & 3 \end{bmatrix}, \quad C^{k+1} = \begin{bmatrix} C_1^{k+1} \\ C_2^{k+1} \\ C_3^{k+1} \\ C_4^{k+1} \\ \vdots \\ C_{m-3}^{k+1} \\ C_{m-2}^{k+1} \\ C_{m-1}^{k+1} \\ C_m^{k+1} \end{bmatrix},$$

$$B = \begin{bmatrix} -3 & 4 & -1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ B_1 & B_2 & B_3 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & B_1 & B_2 & B_3 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & B_1 & B_2 & B_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & B_1 & B_2 & B_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & -1 & 4 & -3 \end{bmatrix}, \quad C^k = \begin{bmatrix} C_1^k \\ C_2^k \\ C_3^k \\ C_4^k \\ \vdots \\ C_{m-3}^k \\ C_{m-2}^k \\ C_{m-1}^k \\ C_m^k \end{bmatrix},$$

$$A_1 = \frac{-D\Delta t}{2\Delta x^2}, \quad A_2 = 1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{\Delta t}{2}(R - \rho), \quad A_3 = A_1,$$

$$B_1 = -A_1, \quad B_2 = 2 - A_2 \quad \text{e} \quad B_3 = -A_1$$

Para encontrar a solução da concentração de células cancerígenas na posição i e no tempo $k+1$ o sistema (4.18) deve ser resolvido. Na primeira iteração o vetor C^k representa a solução inicial. O Algoritmo 3 apresenta o cálculo do vetor C^{k+1} .

Algoritmo 3 Resolver EDP($\rho, D, R, \text{tempo de tratamento}, m, \Delta x, \Delta t$)

- 1: $C^{k=0} \leftarrow$ condição inicial
 - 2: **enquanto** O número de passos não alcançar *tempo de tratamento* **faça**
 - 3: Calcule os elementos da matriz A
 - 4: Calcule os elementos da matriz B
 - 5: Multiplique as matrizes B e C^k , retornando $D = B.C^k$
 - 6: Resolva o sistema $AC^{k+1} = D$ por Gauss-Seidel
 - 7: **fim enquanto**
 - 8: Retorne o raio final do glioma
-

Para iniciar o Algoritmo 3 é necessário carregar os parâmetros relacionados ao paciente, tratamento e ao método numérico. Tais parâmetros indicam qual problema o algoritmo está resolvendo, ou seja, qual paciente está sendo simulado e qual o plano

de tratamento por radioterapia está sendo aplicado. Após carregar estes parâmetros o algoritmo faz a leitura da condição inicial, que fornece o tamanho inicial do glioma, indispensável para iniciar o processo de simulação.

O algoritmo entra na repetição responsável por calcular C^{k+1} , ou seja, a concentração de células cancerígenas no próximo passo de tempo. Nesta repetição ocorre o cálculo das matrizes A e B , onde o elementos destas matrizes estão em função de constantes como os parâmetros D e ρ e da função $R(\alpha, d(x, t))$. Depois deste cálculo, a matriz B e o vetor C^k são multiplicados dando origem ao vetor D , tal vetor compõe o sistema $AC^{k+1} = D$ e este é resolvido pelo método de Gauss-Seidel.

Algoritmo 4 Determinação do raio do glioma($mdet, \Delta x$)

```

1: Seja  $i = 1$ 
2: enquanto  $C^k(i) > mdet$  faça
3:    $i = i + 1$ 
4: fim enquanto
5: se  $i < 3$  então
6:    $Raio\ do\ glioma = 0$ 
7: senão
8:    $Raio\ do\ glioma = (i - 2) \cdot \Delta x$ 
9: fim se
10: Retorne  $Raio\ do\ glioma$ 

```

O cálculo do raio do tumor é feito considerando a margem detectável($mdet$) de $5 \times 10^6 \text{ mm}^3$ ou 61,25% do valor correspondente à primeira posição do vetor C^k no tempo $k = 0$. Conhecendo este valor o Algoritmo 4 percorre as posições do vetor C^k buscando um valor menor que $mdet$. Ao encontrar este valor o algoritmo interrompe a estrutura de repetição e calcula o valor do raio através da relação entre o índice da posição do vetor C^k e a medida Δx

4.1.1.3 Estudo prévio da função objetivo

Neste trabalho, a função objetivo do algoritmo genético será a medida do raio do glioma no final do período do tratamento e o plano de tratamento será a solução do problema de otimização. O melhor plano de tratamento conhecido na literatura é a aplicação de cinco doses iguais em dias consecutivos. Com a finalidade de buscar uma melhor compreensão da função objetivo em torno da melhor solução conhecida na literatura, foi realizado um estudo para avaliar a medida do raio do glioma em diferentes planos de tratamento utilizando dados de um paciente de parâmetros $D = 1.43 \text{ cm}^2/\text{ano}$, $\rho = 16.25 \text{ /ano}$ e $\alpha = 0.0305 \text{ Gy}^{-1}$ [33]. Neste estudo, o período de tratamento corresponde a oitenta dias.

A Tabela 4.1 exibe as medidas que serão analisadas neste estudo.

	$R_d = 1$	$R_d = 2$	$R_d = 3$	$R_d = 4$	$R_d = 5$	$R_d = 6$
$n_d = 2$	24.2242	24.8248	25.6256	26.2262	26.8268	27.2272
$n_d = 3$	20.4204	21.2212	22.0220	22.6226	23.0230	23.4234
$n_d = 4$	18.6186	19.2192	19.8198	20.4204	20.6206	20.8208
$n_d = 5$	18.0180	18.4184	18.8188	19.2192	19.4194	19.4194
$n_d = 6$	18.2182	18.4184	18.6186	18.8188	18.8188	18.8188
$n_d = 7$	18.4184	18.6186	18.6186	18.6186	18.8188	18.8188
$n_d = 8$	18.8188	18.8188	18.8188	18.8188	18.8188	18.8188
$n_d = 9$	19.2192	19.2192	19.2192	19.2192	19.0190	19.0190
$n_d = 10$	19.6196	19.6196	19.4194	19.4194	19.4194	19.2192
$n_d = 11$	20.0200	19.8198	19.8198	19.6196	19.6196	19.6196
$n_d = 12$	20.2202	20.2202	20.0200	20.0200	19.8198	19.8198
$n_d = 13$	20.4204	20.4204	20.2202	20.2202	20.0200	20.0200
$n_d = 14$	20.6206	20.6206	20.4204	20.4204	20.4204	20.2202
$n_d = 15$	20.8208	20.8208	20.6206	20.6206	20.6206	20.4204

Tabela 4.1: Raio do glioma em diferentes planos de tratamento

Na Tabela 4.1 as linhas representam o fracionamento da dosagem máxima aplicada em dias consecutivos, por exemplo, a primeira linha contém diversas medidas do raio do glioma em milímetros, em tratamentos onde a dose máxima foi dividida em duas partes e aplicadas em dias consecutivos. As doses são aplicadas de forma linear e crescente, de forma que é possível determinar sua distribuição conhecendo somente a primeira e a última dose. Desta forma, os valores que identificam as colunas representam a razão entre a última e a primeira dose. Por exemplo, o valor correspondente a terceira linha e segunda coluna representa o raio do glioma medindo 19.2192 mm num tratamento onde a dosagem máxima foi dividida em quatro doses, aplicadas em dias consecutivos, e a última dose é o dobro da primeira.

A Figura 4.5 ilustra a distribuição de doses em diferentes tratamentos. Em 4.5(a) é possível visualizar o tratamento onde é aplicado doses iguais em cinco dias consecutivos. Nos tratamentos das Figuras 4.5(b) e 4.5(c) a dose total é aplicada em quatro dias consecutivos e a dose final é igual a 2 vezes e 6 vezes, respectivamente, à dose inicial. A Figura 4.5(d) exibe uma distribuição na qual aplica-se a dose máxima em oito dias consecutivos, sendo que a última dose é igual a 4 vezes o valor da primeira.

A representação gráfica dos valores contidos na Tabela 4.1 é dada pela Figura 4.6. Nesta representação é possível identificar a região de mínimo local, visualização que fornece um conhecimento importante para a implementação do Algoritmo Genético proposto na resolução deste problema.

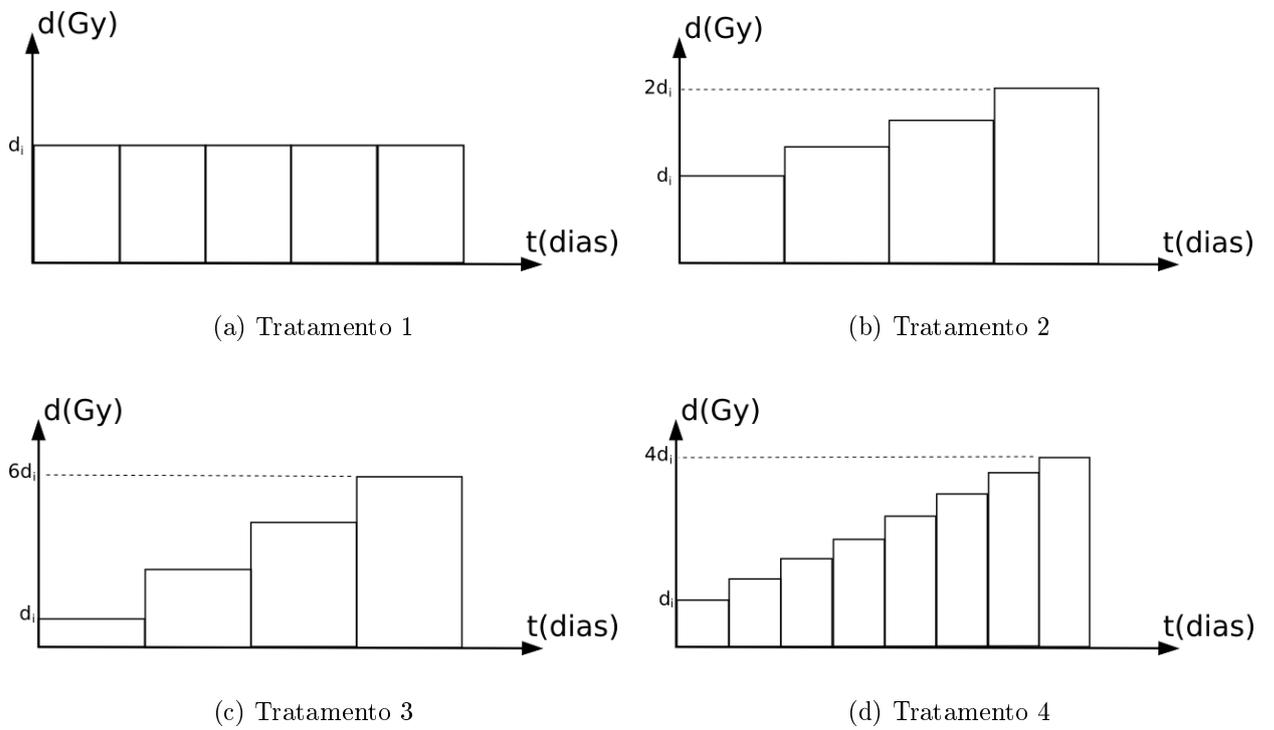
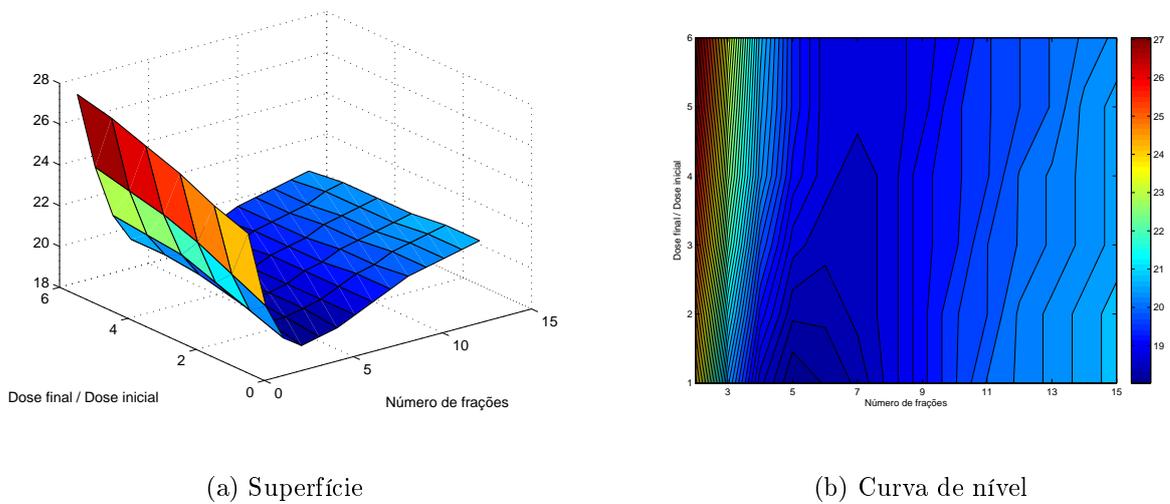


Figura 4.5: Distribuição de doses em diferentes tratamentos



(a) Superfície

(b) Curva de nível

Figura 4.6: Raio do glioma em diferentes tratamentos

Com a visualização da Figura 4.6 e da Tabela 4.1 é possível verificar a existência de um mínimo local no tratamento de cinco dias consecutivos com aplicação de doses iguais. Na Figura 4.6(b) é possível notar que R_d é diretamente proporcional ao raio do glioma, ou seja, o aumento de R_d leva ao aumento do raio do glioma. Há um decréscimo seguido de um acréscimo do raio do glioma aumentando o fracionamento da dose máxima e aplicando em dias consecutivos. A região mais escura contém o menor valor do raio enquanto a região mais clara apresenta o maior raio desta amostra.

É necessário compreender de que maneira a Equação 4.19 pode ser útil no processo de otimização que objetiva encontrar o melhor plano de tratamento, aquele que reduza ao máximo o raio do glioma avaliado no final do período de tratamento.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \rho c - Rc \quad (4.19)$$

Na Equação 4.19, a função $c = c(x, t)$ representa a concentração de células cancerígenas e $R = R(\alpha, d(x, t))$ uma função que depende da distribuição das doses ao longo do tempo, referente ao tratamento por radioterapia. O raio do glioma (*Raio*) pode ser colocado em função de D , ρ e R . Desta forma, o objetivo será minimizar a função $Raio = f(D, \rho, R)$. Tendo o objetivo de encontrar o melhor tratamento para um paciente específico, os parâmetros D e ρ são fixos e o raio fica em função apenas de R . Sabendo que a distribuição de R altera o raio do glioma, a minimização de $Raio = f(R)$ será feita selecionando a melhor distribuição de R .

4.1.2 População inicial

A população inicial, gerada pelo Algoritmo 5, inicia definindo um parâmetro relativo a dose máxima que pode ser aplicada no tratamento por radioterapia. A literatura estabelece uma dose máxima de $61,2 Gy + 5\%$ [33]. Todavia a aproximação para o valor de $65 Gy$ não alterou os aspectos quantitativos das soluções encontradas. A matriz P de dimensões $81 \times N$ é criada para armazenar todas as soluções geradas. O número de linhas é suficiente para armazenar as doses aplicadas ao longo do tratamento e o raio do glioma no final deste período. As colunas da matriz armazenam soluções distintas, ou seja, diferentes planos de tratamento.

Algoritmo 5 População Inicial(Inteiro N)

```

1: Definir  $DOSEMAX \leftarrow 65$ 
2: Seja  $P$  uma matriz  $81 \times N$ 
3: para  $i = 1$  até  $N$  faça
4:    $dose \leftarrow DOSEMAX$ 
5:   enquanto  $dose > 0$  faça
6:      $choose \leftarrow randi(80)$ 
7:      $frac \leftarrow dose * rand()$ 
8:      $P(choose, i) \leftarrow P(choose, i) + frac$ 
9:      $dose \leftarrow dose - frac$ 
10:    se  $dose < 1$  então
11:       $P(choose, i) \leftarrow P(choose, i) + dose$ 
12:       $dose \leftarrow 0$ 
13:    fim se
14:  fim enquanto
15: fim para
16: Retorne a matriz  $P$ 

```

Para gerar uma solução o algoritmo seleciona aleatoriamente uma das primeiras oitenta posições do vetor e posteriormente atribui um percentual da dose máxima, repetindo este processo até que a soma das doses seja igual a dose máxima definida inicialmente. A construção das N soluções da população segue este mesmo processo. O algoritmo finaliza retornando a matriz P , ou seja, os N planos de tratamento gerados aleatoriamente.

Para um paciente de parâmetros $\rho = 16.25$ /ano e $D = 1.43$ cm^2 /ano a Figura 4.7 mostra o histograma do raio do glioma para uma população de 256 indivíduos gerados pelo Algoritmo 5, cada imagem corresponde a uma população gerada. Por serem geradas de forma aleatória, as Figuras 4.7(a) e 4.7(b) representam populações diferentes geradas pelo mesmo algoritmo. A distribuição dos raios tem uma amplitude de aproximadamente 10 mm e cada intervalo do histograma possui no mínimo quinze indivíduos.

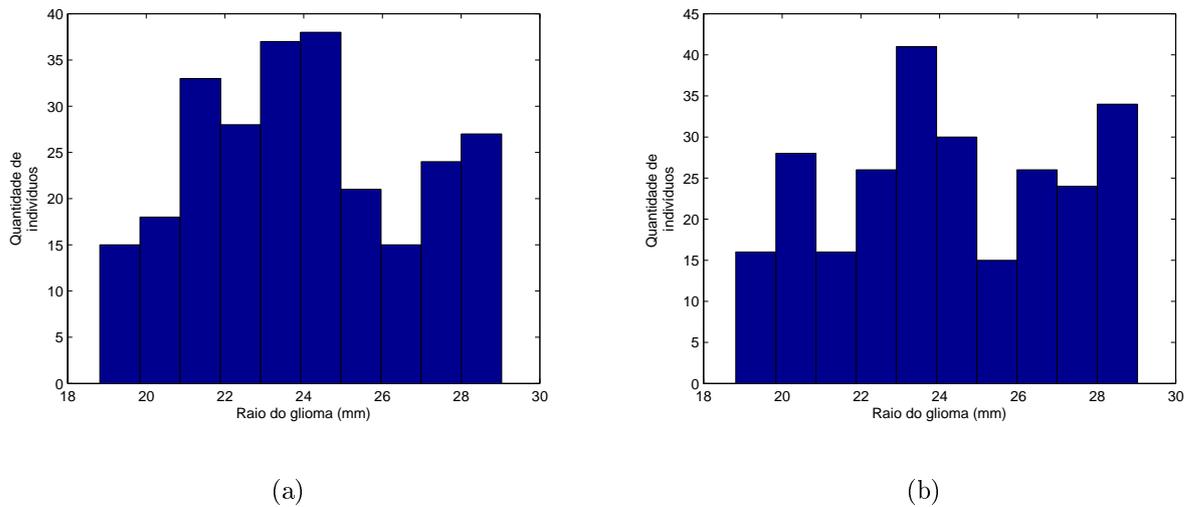


Figura 4.7: Histograma do raio da população gerada em 2 execuções do Algoritmo 5

4.1.3 Seleção

A seleção por torneio utilizada é descrita pelo Algoritmo 6. Este possui como entradas as soluções contidas na matriz P e um inteiro s , representando o tamanho do grupo formado, e finaliza retornando duas soluções como saídas do algoritmo. Duas matrizes são necessárias para a realização do torneio, a matriz T armazena os índices e o respectivo raio de todas as s soluções escolhidas aleatoriamente da população e a matriz AUX serve de matriz auxiliar.

O Algoritmo 6 promove um torneio entre as s soluções escolhidas inicialmente até restarem apenas 2 soluções. Inicialmente s soluções são escolhidas aleatoriamente na população de N indivíduos para preencher a matriz T . Em seguida, é promovido um torneio entre as s soluções e logo são armazenadas na matriz AUX . Sejam $I1$, $I2$ duas soluções e $R1$, $R2$ seus respectivos raios. As chances que a solução $I1$ tem de ser escolhida é dada pela relação $R2/(R1 + R2)$, isto é, quanto maior o raio de $I2$, maiores as chances de $I1$ ser escolhida. Após a matriz AUX ser preenchida com $s/2$ soluções na primeira iteração, a matriz T recebe todas as soluções de AUX . Este processo iterativo termina quando 2 soluções são atribuídas a matriz T . A Figura 4.8 ilustra o processo de seleção descrito para o caso do grupo inicial ser composto por oito indivíduos, ou seja, $s = 8$.

Algoritmo 6 Seleção por Torneio(População P , Inteiro s)

-
- 1: Seja T uma matriz $2 \times s$
 - 2: Seja AUX uma matriz $2 \times s/2$
 - 3: $G \leftarrow s/2$
 - 4: Escolha aleatoriamente s soluções para compor as colunas de T
 - 5: **enquanto** $s > 2$ **faça**
 - 6: **para** $i = 1$ até G **faça**
 - 7: Escolha aleatoriamente duas soluções da matriz T
 - 8: $AUX(:, i) \leftarrow$ Solução mais adaptada
 - 9: **fim para**
 - 10: **para** $i = 1$ até G **faça**
 - 11: $T(:, i) \leftarrow AUX(:, i)$
 - 12: **fim para**
 - 13: $G \leftarrow G/2$
 - 14: $s \leftarrow s/2$
 - 15: **fim enquanto**
 - 16: Retorne as duas primeiras soluções de T
-

É necessário que o inteiro s seja uma potência de dois, pois todo o processo se baseia em dividir por dois o primeiro grupo formado até restarem apenas duas soluções. Seguindo os passos descritos, em todo caso em que $s \geq 8$ o algoritmo chegará nos passos descritos pela Figura 4.8. O algoritmo retorna as duas primeiras soluções da matriz T , correspondendo aos dois indivíduos selecionados.

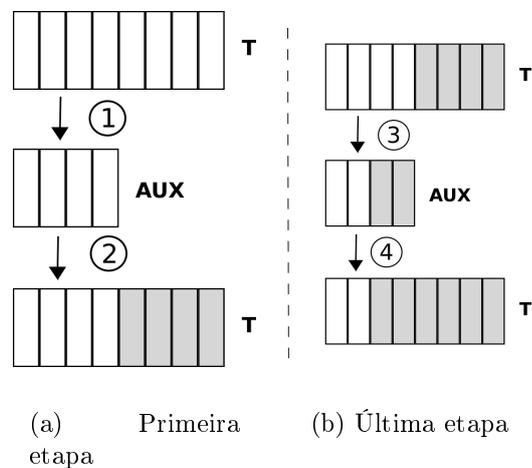


Figura 4.8: Comportamento dos conjuntos T e AUX no processo de seleção

4.1.4 Crossover

As duas soluções escolhidas pela seleção por torneio, Algoritmo 6, são as entradas do Algoritmo 7 que é responsável pela geração de uma nova solução a partir do *crossover* entre duas soluções. O valor de cada posição do vetor F é gerado a partir da média ponderada dos valores das posições correspondentes dos vetores $I1$ e $I2$. As cinco primeiras posições recebem 80% do maior valor e 20% do menor valor, e a partir da sexta posição a regra é invertida, cada posição recebe 20% do maior valor e 80% do menor valor. A Figura 4.9 exibe os critérios seguidos pelo operador *Crossover*.

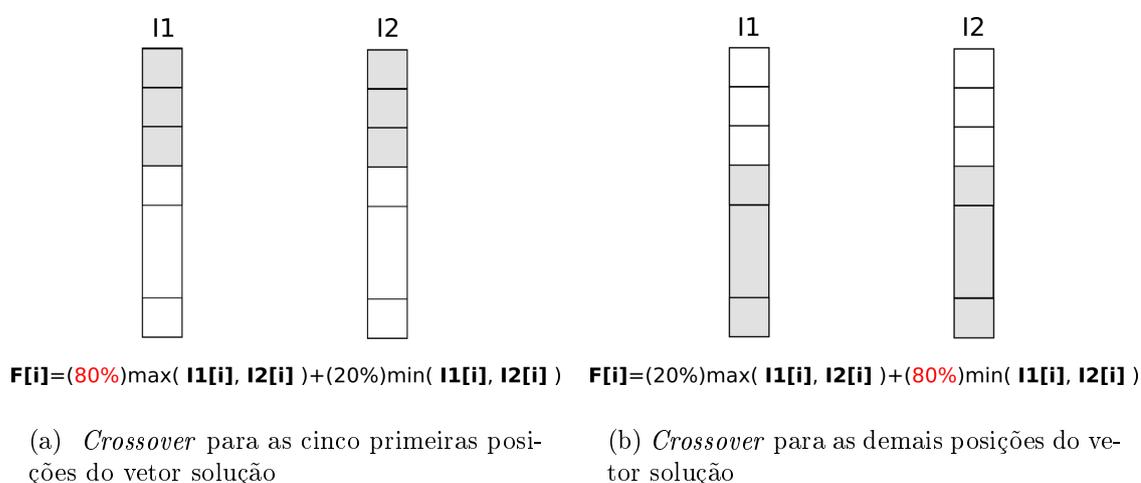


Figura 4.9: Formação de uma nova solução pelo *Crossover*.

Este processo não garante que a soma das doses da solução gerada seja igual ou inferior a 65 Gy, ou seja, o *crossover* pode gerar uma solução cuja soma das doses exceda a dose máxima estabelecida para o tratamento. Para resolver este problema um algoritmo de correção é aplicado.

Algoritmo 7 Crossover(Solução $I1$, Solução $I2$)

```
1: Seja  $F$  um vetor de 81 posições
2: para  $i = 1$  até 5 faça
3:   se  $I1(i) > I2(i)$  então
4:      $F(i) \leftarrow 0.8 * I1(i) + 0.2 * I2(i)$ 
5:   senão
6:      $F(i) \leftarrow 0.2 * I1(i) + 0.8 * I2(i)$ 
7:   fim se
8: fim para
9: para  $i = 6$  até 80 faça
10:  se  $I1(i) > I2(i)$  então
11:     $F(i) \leftarrow 0.2 * I1(i) + 0.8 * I2(i)$ 
12:  senão
13:     $F(i) \leftarrow 0.8 * I1(i) + 0.2 * I2(i)$ 
14:  fim se
15: fim para
16: Retorne a solução  $F$ 
```

Os critérios seguidos pelo *Crossover* descrito estão fundamentados na análise realizada na Seção 4.1.1.3. O algoritmo contribui para que haja maiores dosagens nos cinco primeiros dias do tratamento.

A correção de uma solução gerada ocorre no caso da mesma exceder 65 Gy na soma de suas doses ao longo do período de tratamento. Este excesso será chamado de *diff*. Para cumprir seu propósito o Algoritmo 8 verifica cada posição do vetor F , iniciando a verificação a partir da última posição até que o vetor se corrigido. Se a posição analisada contiver um valor não nulo, o algoritmo verifica se este valor é maior ou menor que *diff*. Se for menor, o valor $F(i)$ é subtraído de *diff* e logo é atribuído zero a $F(i)$. Caso contrário, basta subtrair *diff* de $F(i)$ que o algoritmo encerra retornando o vetor corrigido.

Algoritmo 8 Correção(Solução F)

```

1: Seja  $SomaD$  a soma das doses em  $F$ 
2: se  $SomaD > 65$  então
3:    $diff \leftarrow somaD - 65$ 
4:    $i \leftarrow 80$ 
5:   enquanto  $i \geq 0$  e  $diff > 0$  faça
6:     se  $F(i) > 0$  então
7:       se  $F(i) < diff$  então
8:          $diff \leftarrow diff - F(i)$ 
9:          $F(i) \leftarrow 0$ 
10:      senão
11:         $F(i) \leftarrow F(i) - diff$ 
12:         $diff \leftarrow 0$ 
13:      fim se
14:    fim se
15:  fim enquanto
16: fim se
17: Retorne  $F$ 

```

4.1.5 Mutaçã

A mutaçã descrita pelo Algoritmo 9 ocorre com taxa de 20%, isto é, ao ser gerada uma nova soluçã esta possui 20% de chance de sofrer mutaçã. Quando aplicado, o algoritmo de mutaçã possui a probabilidade de 25% de atribuir valor a uma das cinco primeiras posições do vetor F quando a soma de suas doses nã exceder 65 Gy, 50% de chance de um valor nã nulo a partir da sexta posiçã ser realocado para uma das cinco primeiras posições e 25% de chance de haver um valor nã nulo zerado a partir da sexta posiçã. Assim como o *Crossover*, este operador tambẽm estã fundamentado na estudo realizado na Seçã 4.1.1.3. A Figura 4.10 apresenta o principal comportamento do Algoritmo 9, neste algoritmo as cinco primeiras posições serã referenciadas como primeira parte e as demais como segunda parte do vetor soluçã.

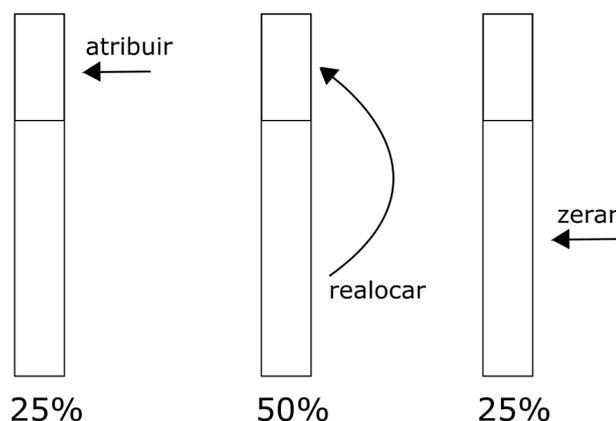


Figura 4.10: Algoritmo de mutação

Algoritmo 9 Mutação(Solução F)

- 1: $tipomut \leftarrow rand()$
 - 2: $diff \leftarrow 65 - sum(F)$
 - 3: **se** $tipomut \leq 0.25$ **então**
 - 4: **se** $diff > 0$ **então**
 - 5: Atribua $diff$ a uma das cinco primeiras posições do vetor F
 - 6: **fim se**
 - 7: **senão se** $tipomut > 0.25$ e $tipomut \leq 0.75$ **então**
 - 8: Realoque um valor não nulo da segunda parte para uma nova posição correspondente a primeira parte do vetor.
 - 9: **senão**
 - 10: Atribua o valor nulo numa posição do vetor, sendo esta posição > 6
 - 11: **fim se**
 - 12: Retorne F
-

4.1.6 Reposição

O Algoritmo 10 e a Figura 4.11 descrevem como as novas soluções geradas, representadas pela matriz F , são inseridas na população, matriz P . A reposição é feita de forma a evitar que soluções iguais, ou com valores muito próximos, sejam inseridas na população. O funcionamento deste algoritmo consiste em duas estruturas de repetição dispostas de forma que cada solução gerada seja imediatamente comparada com cada uma das soluções existentes na população, que será referenciada nesta seção como vetor I . Para uma nova solução ser inserida na população é necessário que elas sejam diferentes tanto em relação ao grau de adaptação quanto na distribuição das doses ao longo do tratamento.

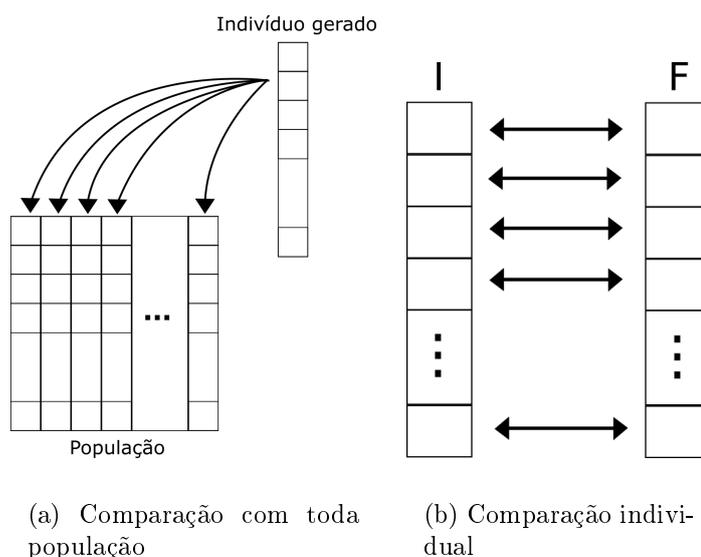


Figura 4.11: Algoritmo de reposição

Para testar se duas soluções são diferentes, primeiramente é verificada a diferença entre o grau de adaptação. Se estes forem diferentes, conclui-se que as soluções são diferentes. No caso do grau de adaptação das duas soluções comparadas sejam iguais, é feita a comparação da distribuição das doses ao longo do tratamento. Esta comparação é feita em cada respectiva posição dos vetores solução, sendo que deve haver uma diferença de ± 2 unidades para que os valores sejam considerados diferentes. Por exemplo, o número 3 seria considerado igual ao número 4.2, pois eles não diferem em 2 unidades. Neste mesmo exemplo, para que um número seja considerado diferente de 3, ele deverá ser maior que 5 ou menor que 1. Este critério de diferenciação foi determinado empiricamente, valores menores como ± 0.1 , ± 0.5 e ± 1 também foram testados porém não contribuíram tão significativamente na diversidade da população quanto ao valor escolhido. Desta forma, duas soluções são consideradas iguais quando possuem o mesmo grau de adaptação e mesma distribuição de doses ao longo do tratamento.

Algoritmo 10 Reposição(População P , Soluções geradas F)

- 1: Seja P de dimensão $81 \times N$ uma matriz composta pela população de soluções
 - 2: Seja F de dimensão $81 \times n_{AG}$ uma matriz composta pelas soluções geradas
 - 3: **para** $i = 1$ até n_{AG} **faça**
 - 4: **para** $j = 1$ até N **faça**
 - 5: Compare o grau de adaptação e a distribuição das doses de $F(:, i)$ e $P(:, j)$
 - 6: **fim para**
 - 7: **se** A solução $F(:, i)$ for diferente de todas as soluções da matriz P **então**
 - 8: Substitua a pior solução da antiga população por $F(:, i)$
 - 9: **fim se**
 - 10: **fim para**
 - 11: Retorne P
-

Capítulo 5

Resultados e discussões

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos no desenvolvimento do trabalho. A Seção 5.1 aborda a verificação de convergência do algoritmo genético proposto, pois é necessário certificar se o algoritmo é capaz de encontrar soluções de qualidade equiparável à literatura. O processo de otimização e simulação de crescimento do glioma foi implementado em ambiente *MatLab*[®] da *MathWorks*. O ambiente de desenvolvimento possui a seguinte configuração:

- Sistema Operacional: Fedora 14;
- Processador: Intel Core I7-2600 (8M Cache L3, 3.4 GHz);
- Memória RAM: 8Gb DDR3 1333 MHz;

O parâmetro α , sensibilidade ao tratamento por radioterapia, será igual a $0.0305 Gy^{-1}$ [33] para todas as instâncias utilizadas neste capítulo. A distribuição das doses aplicadas terá valor nulo em todas as posições múltiplas de 6 e 7 do vetor solução, tais posições correspondem aos finais de semana quando não ocorre tratamento. Todo plano de tratamento utilizará até $65 Gy$ distribuídos em oitenta dias.

5.1 Verificação da convergência do algoritmo genético

Na verificação da convergência será considerado o paciente estudado no artigo de Swanson et al. [33], o mesmo utilizado na análise realizada na Seção 4.1.1.3, cujos parâmetros D e ρ são $1.43 cm^2/ano$ e $16.25 /ano$ respectivamente e o raio inicial do glioma mede $14 mm$. Naquele artigo os autores simularam a aplicação de seis tratamentos com

diferentes fracionamentos de dose, aplicando a dose total em uma ou até quarenta e cinco frações em dias consecutivos e excluindo os finais de semana.

A Figura 5.1 exibe a evolução do raio do glioma em seis tratamentos diferentes. Ela mostra que o melhor tratamento é dado pelo fracionamento da dose total em cinco doses iguais, um fracionamento maior ou menor causa um aumento significativo do raio do glioma, tal comportamento também foi observado no estudo realizado na Seção 4.1.1.3. A simulação necessário para a obtenção dos dados da Figura 5.1 foi realizada utilizando o método das diferenças finitas descrito na Seção 4.1.1.2.

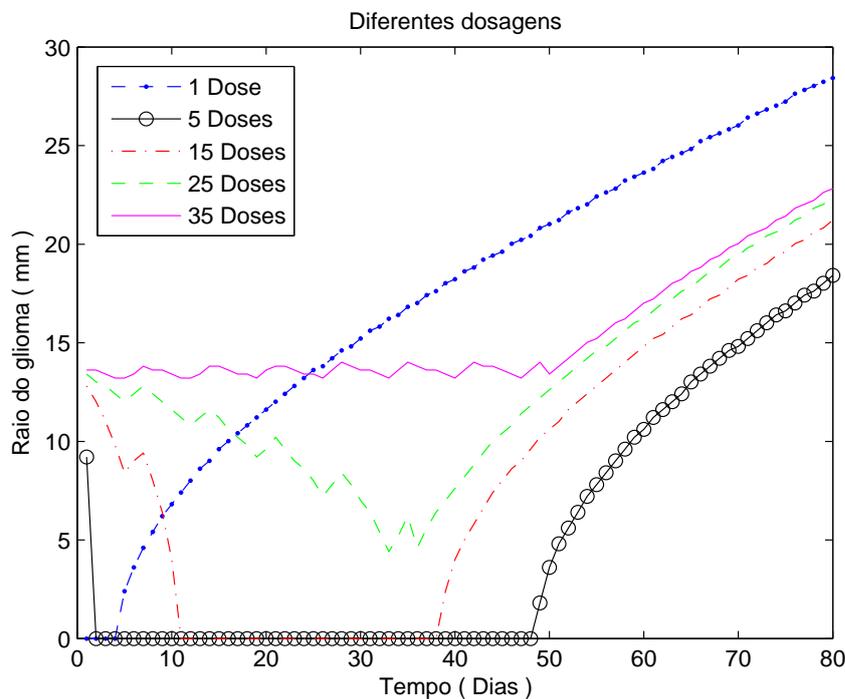


Figura 5.1: Evolução do raio do glioma em diferentes tratamentos

A convergência do A.G. proposto foi testada da seguinte forma: Conhecido o melhor plano de tratamento e seu respectivo raio, o algoritmo deverá ser capaz de convergir para este resultado a partir de uma população inicial que não contenha a melhor solução conhecida. Para o paciente escolhido na realização deste teste, a submissão ao melhor plano de tratamento conhecido resulta no raio do glioma medindo aproximadamente 18 *mm* no final do tratamento.

O Algoritmo 5 gera a população inicial, mas como não há garantia de que a melhor solução conhecida não esteja presente nesta população, o Algoritmo 11 é capaz de retirar da população inicial toda solução cujo raio é menor que R_{Min} .

Algoritmo 11 Piorar raio(Soluções P, Inteiro R_{Min})

- 1: Ordene as soluções da população segundo o grau de adaptação
 - 2: Identifique a n -ésima solução com raio igual a R_{Min}
 - 3: Seja $c1$ o número da coluna da solução identificada
 - 4: Seja $c2$ o número da coluna da última solução
 - 5: Seja $i \leftarrow 1$
 - 6: **enquanto** $i < c1$ **faça**
 - 7: Realize $P(:, i) \leftarrow Alteracao(P(:, c2))$ três vezes
 - 8: Avalie a solução $P(:, i)$
 - 9: $i \leftarrow i + 1$
 - 10: $c2 \leftarrow c2 - 1$
 - 11: **se** $c2 = c1$ **então**
 - 12: $c2 \leftarrow$ o índice da última coluna de P
 - 13: **fim se**
 - 14: **fim enquanto**
 - 15: Retorne a matriz P
-

O Algoritmo 11 garante que após sua aplicação na população P , a nova população contenha apenas soluções com o raio maior que R_{Min} . Este algoritmo basicamente substitui todas as soluções de raio menor que R_{Min} por outras menos adaptadas, ou seja, com raio maior que R_{Min} . Em execução o algoritmo divide a população em duas partes, a primeira contendo soluções com raio menor ou igual a R_{Min} e a segunda contém soluções com raio maior a R_{Min} . Para cada solução a ser substituída da primeira parte, uma solução da segunda parte é modificada pelo Algoritmo 12. Esta modificação consiste em realocar doses para posições aleatórias seguindo a regra de que 80% é realocado e 20% é perdido.

Algoritmo 12 Alteração(Solução I)

-
- 1: Sejam $a1, a2 \in [1, 80]$ números aleatórios tal que $a1 \neq a2$
 - 2: Seja $ok \leftarrow 0$ uma variável auxiliar
 - 3: **enquanto** $ok = 0$ **faça**
 - 4: **se** $I(a1) \neq 0$ **então**
 - 5: $I(a2) \leftarrow 0.8 * I(a1)$
 - 6: $ok \leftarrow 1$
 - 7: **fim se**
 - 8: Gere novos valores para $a1$ e $a2$ atendendo a condição imposta inicialmente
 - 9: **fim enquanto**
 - 10: Retorne I
-

A Figura 5.2 exibe a convergência do melhor raio da população ao melhor raio conhecido. A linha contínua no gráfico mostra o melhor raio da população enquanto a linha tracejada exibe o pior raio.

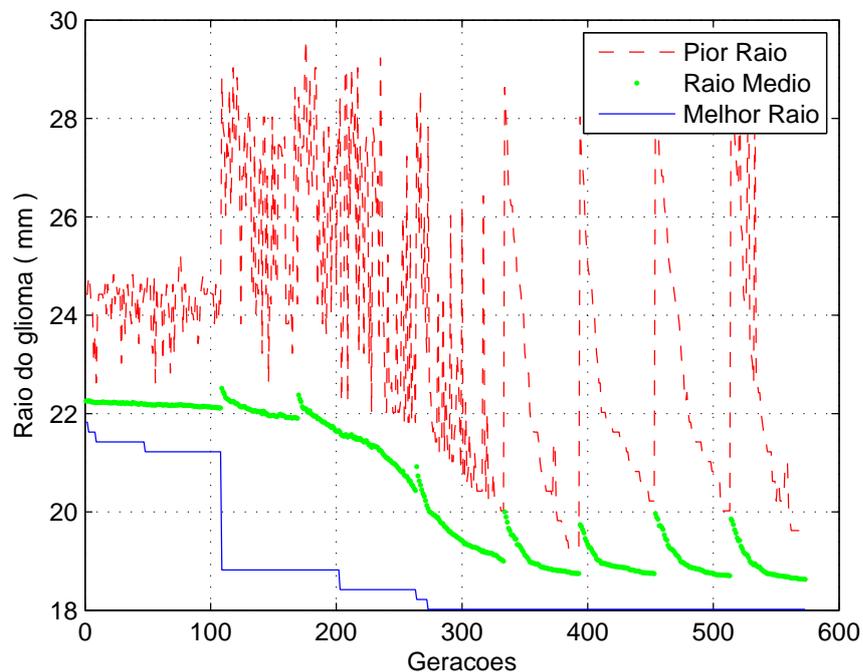


Figura 5.2: Convergência do raio da população

A linha tracejada oscila periodicamente devido a constante substituição de 1/4 da população por novos indivíduos gerados pelo Algoritmo 5 com o objetivo de proporcionar o aumento da diversidade da população. Para o caso em questão, uma possível explicação da rápida convergência do algoritmo por volta da centésima geração foi a substituição

de 1/4 da população, o aumento da diversidade genética pode ter favorecido o rápido surgimento de uma solução mais bem adaptada. A distribuição do raio da população da primeira e última geração são exibidas na Figura 5.3

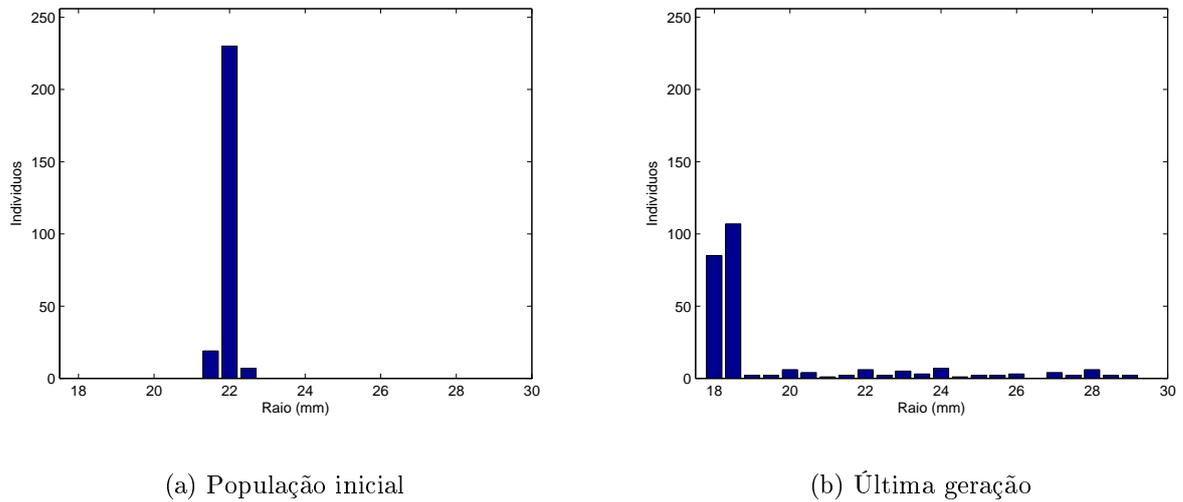


Figura 5.3: Distribuição dos raios da população

A população inicial modificada pelo Algoritmo 11 não apresenta raios maiores que 22 mm em valores inteiros, ou seja, o maior raio da nova população não alcança nem mesmo o valor de 23 mm . A população final possui alta concentração de indivíduos com raio próximo ao melhor valor conhecido. Desta forma, o algoritmo foi capaz de gerar indivíduos mais bem adaptados em aproximadamente 650 gerações.

Foram realizados 10 testes de convergência para a mesma instância do artigo [33], a média e o desvio padrão dos raios encontrados são apresentados na Tabela 5.1.

Qtd. de Testes	Raio do glioma	
	Média	Desvio Padrão
10	18.1782	0.08441

Tabela 5.1: Resultado de 10 testes de convergência

Em todos os casos, o algoritmo encontrou somente as soluções cujo raio mede 18.0180 mm ou 18.2182 mm , tal resultado evidencia a robustez do A.G. proposto. Portanto, através deste experimento é possível afirmar que o A.G. apresentou uma boa convergência, pois este foi capaz de encontrar tratamentos que reduzem o raio do glioma a valores próximos do melhor conhecido na literatura.

5.2 Algoritmo aplicado as instâncias

Esta seção contém informações sobre as instâncias que serão submetidas ao processo de otimização do plano de tratamento por radioterapia, bem como uma discussão dos resultados obtidos. A avaliação do raio do glioma é sempre realizada no final do período de tratamento.

5.2.1 Instâncias

As instâncias utilizadas neste trabalho são descritas na Tabela 5.2, nela estão contidos os parâmetros D e ρ de cada instância [40]. Neste trabalho, todas as instâncias possuem o raio inicial medindo 14 mm .

Instância	D (mm^2/ano)	ρ ($1/ano$)	D/ρ
1	19.4	57.3	33.9%
2	316.7	173.6	182.4%
3	5.1	12.3	41.5%
4	17.4	15.4	113.0%
5	11.5	64.0	18.0%
6	1.3	272.7	0.5%
7	50.7	13.9	364.7%
8	21.0	18.8	111.7%
9	3.9	5.5	70.9%
10	0.3	81.7	0.4%
11	15.2	26.7	56.9%
12	47.1	17.3	272.3%
13	13.0	15.8	82.3%
14	29.4	5.1	576.5%
15	5.0	7.3	68.5%

Tabela 5.2: Instâncias utilizadas no estudo

A razão D/ρ também pode ser chamada de índice de invisibilidade. Quanto maior esta razão mais difusivo é o tumor, característica que o torna perigoso pelo fato das imagens detectarem apenas a “ponta do iceberg”, ou seja, apenas a parte superior da concentração de células cancerígenas [27].

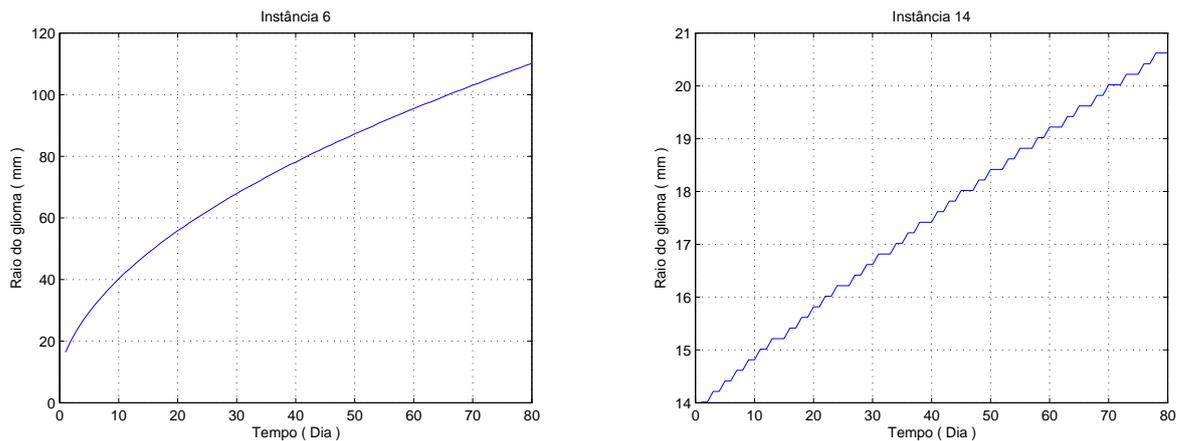
O coeficiente de proliferação ρ influencia significativamente o crescimento do raio do glioma, na Tabela 5.3 é possível observar a correlação entre ρ e a variação do raio do glioma após oitenta dias sem aplicação de nenhuma terapia. As instâncias 2 e 6 possuem os maiores coeficientes de proliferação e também a maior variação do raio do glioma. Apesar da instância 6 possuir maior índice de proliferação, a instância 2 combina a alta proliferação com alta difusão levando a um crescimento superior a instância 6. As instâncias com os menores índices de proliferação apresentaram, sem exceção, as menores variações do raio de todo o grupo.

As Figuras 5.4(a) e 5.4(b) apresentam os gráficos do crescimento do glioma das ins-

Instância	D (mm^2/ano)	ρ (1/ano)	Δr (mm)
1	19.4	57.3	38.9
2	316.7	173.6	99.7
3	5.1	12.3	13.0
4	17.4	15.4	15.8
5	11.5	64.0	41.3
6	1.3	272.7	96.1
7	50.7	13.9	15.4
8	21.0	18.8	18.4
9	3.9	5.5	6.8
10	0.3	81.7	47.3
11	15.2	26.7	23.2
12	47.1	17.3	17.8
13	13.0	15.8	16.0
14	29.4	5.1	6.6
15	5.0	7.3	8.6

Tabela 5.3: Variação do raio do glioma em oitenta dias sem tratamento

tâncias 6 e 14 em oitenta dias sem a presença de nenhuma terapia, estas instâncias foram escolhidas por apresentarem o maior e o menor coeficiente de proliferação respectivamente.



(a) Instância 6

(b) Instância 14

Figura 5.4: Crescimento do raio do glioma sem terapia

Na Figura 5.4, enquanto o raio do glioma da Instância 6 apresenta um crescimento exponencial, a Instância 14 apresentam um crescimento quase linear. Isso acontece pelo fato da variação do raio da Instância 6 ser dezesseis vezes maior que o da Instância 14. Enquanto no mesmo horizonte de tempo visualizamos a variação de 96 mm de uma, visualizamos uma variação de apenas 6.6 mm da outra instância.

5.2.2 Otimização

Num tratamento por radioterapia o objetivo é maximizar os efeitos da radiação no tumor e minimizar os efeitos nocivos aos tecidos saudáveis. Em geral, estes dois objetivos

são alcançados aplicando-se diariamente doses de 1 a 2.5 *Gy* [33]. Porém o objetivo deste trabalho é aumentar o tempo de sobrevivência de um paciente em estágio terminal, reduzindo ao máximo o tamanho do tumor. Neste caso os efeitos nocivos aos tecidos saudáveis são negligenciados, tal consideração também feita em [33].

A otimização utilizou um tratamento no qual são aplicadas doses apenas em dias de semana e que tem como único objetivo diminuir o raio do tumor, sendo que a dose máxima aplicada em todo o tratamento possui um limite superior. No artigo [33] os autores utilizaram 61,2 *Gy* +5% como dose máxima, sendo 61,2 *Gy* distribuído ao longo da(s) semana(s) de tratamento e 5% deste valor aplicado como dose de reforço no último dia. A aproximação feita nesta otimização foi que a dosagem máxima deveria ser 65 *Gy*.

Os resultados encontrados pela otimização foram comparados com o melhor tratamento conhecido, que é a aplicação de 61,2 *Gy* +5%, sendo 61,2 *Gy* fracionado em cinco doses iguais aplicados de segunda a sexta-feira e a dose de reforço aplicado na segunda-feira da semana seguinte. A Tabela 5.4 exibe a comparação entre o raio do glioma no melhor tratamento conhecido e o raio do tratamento encontrado pelo A.G. proposto. A coluna MTL apresenta os raios do melhor tratamento conhecido na literatura, as colunas Média e D. Padrão apresentam a média e o desvio padrão, respectivamente, dos raios do glioma em 5 execuções do algoritmo. O erro percentual entre a Média e MTL é apresentado na última coluna da tabela.

Instância	MTL	A.G.		Erro(%)
		Média	D. Padrão	
1	46.65	46.65	0.00	0.00%
2	109.31	109.71	0.00	0.36%
3	11.81	11.41	0.00	3.51%
4	16.62	16.42	0.00	1.22%
5	49.45	49.45	0.00	0.00%
6	107.31	107.71	0.00	0.37%
7	14.41	14.21	0.00	1.39%
8	20.82	20.62	0.00	0.97%
9	0.00	0.00	0.00	0.00%
10	56.26	56.26	0.00	0.00%
11	28.03	27.99	0.09	0.14%
12	19.22	19.06	0.09	0.84%
13	17.22	17.02	0.00	1.18%
14	0.00	0.00	0.00	0.00%
15	0.00	0.00	0.00	0.00%

Tabela 5.4: Comparação dos raios do glioma para o melhor tratamento encontrado na literatura(MTL) e para o tratamento encontrado pelo A.G. Os números em negrito representam os melhores valores da comparação.

Cada execução do A.G. durou aproximadamente 4 horas. A cada geração, cada uma das 10 soluções geradas deve ser avaliada pela função objetivo, assim como toda a população de 256 soluções teve que ser avaliada inicialmente. Esta avaliação equivale a simular o crescimento o tumor sob um determinado plano de tratamento. A simulação do fenômeno

é a parte do processo de otimização que demanda maior tempo de processamento.

O fracionamento de doses que minimizou o raio do glioma foi igual para todas as instâncias, a dose total sendo fracionada em cinco doses e aplicada em cinco dias consecutivos. A exceção acontece para as instâncias 9, 14 e 15 que pelo fato de possuírem as menores taxas de crescimento, estas permitem a máxima redução do glioma através de maiores combinações de fracionamentos da dose total. As Figuras 5.5(a) e 5.5(b) exibem a distribuição da média das doses ao longo do tempo da população do A.G., para a Instância 3 o menor raio ocorreu com o melhor tratamento encontrado na literatura e para a Instância 14, devido a sua baixa velocidade de crescimento, o melhor raio ocorreu para tratamentos diferentes do melhor conhecido.

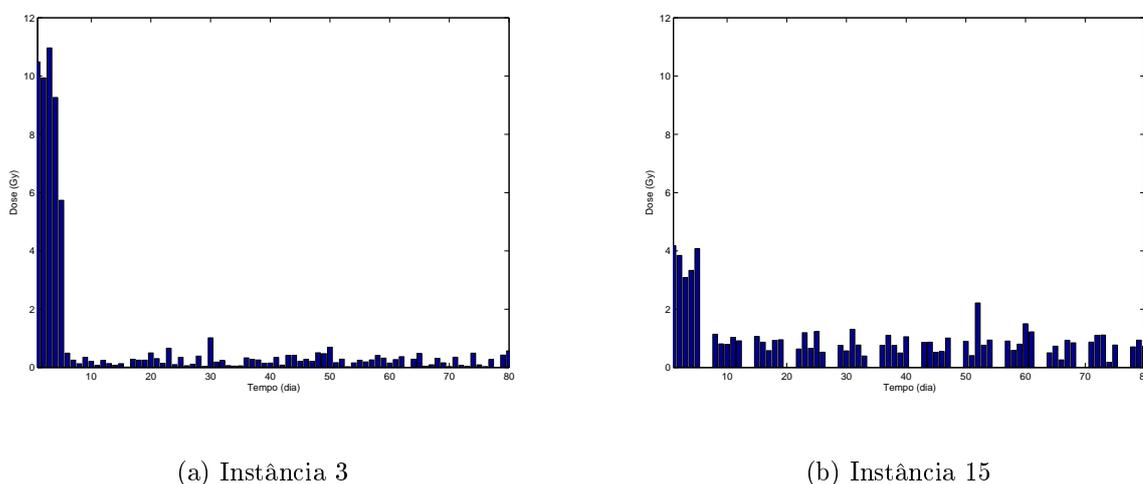


Figura 5.5: Distribuição da média das doses ao longo do tratamento

Para algumas instâncias o tratamento apresentou elevada eficácia no objetivo de reduzir ao máximo o raio do glioma. Na Tabela 5.5 é possível ver a comparação entre o raio do glioma com e sem tratamento, sendo que o raio sempre é menor na presença da radioterapia. A última coluna da tabela apresenta o índice que mede o quão ineficaz foi o tratamento para determinada instância, ou seja, quanto maior este índice menor é a variação entre o raio do glioma com e sem aplicação da radioterapia. O índice de ineficácia é dado pela razão entre raio do glioma com e sem a aplicação do melhor plano de tratamento.

Na visualização da evolução do crescimento do raio do glioma com e sem radioterapia é possível observar as informações contidas na Tabela 5.5. As Figuras 5.7(a), 5.6 e 5.7(b) exibem a evolução do raio do glioma ao longo do tempo das instâncias 2, 3 e 9, respectivamente.

Instância	Raio do glioma			
	Sem tratamento	Média A.G.	Redução	Ineficácia
1	52.85	46.65	6.21	88%
2	113.71	109.71	4.00	96%
3	27.03	11.41	15.62	42%
4	29.83	16.42	13.41	55%
5	55.26	49.45	5.81	89%
6	110.11	107.71	2.40	98%
7	29.43	14.21	15.22	48%
8	32.43	20.62	11.81	64%
9	20.82	0.00	20.82	0%
10	61.26	56.26	5.00	92%
11	37.24	27.99	9.21	75%
12	31.83	19.06	12.61	60%
13	30.03	17.02	13.01	57%
14	20.62	0.00	20.62	0%
15	22.62	0.00	22.62	0%

Tabela 5.5: Ineficácia da terapia em cada instância

A evolução do raio do glioma da Instância 3 é semelhante a maior parte das instâncias do grupo. Como pode ser visto na Figura 5.6, o melhor plano de tratamento faz com que o glioma atinja um valor abaixo da margem detectável por um período de aproximadamente 60 dias e, em seguida, assume valores detectáveis e, a partir destes valores, é possível acompanhar o crescimento do glioma. No caso da Instância 3 o raio do glioma assume o valor inicial em pouco mais que 80 dias após a primeira dose administrada.

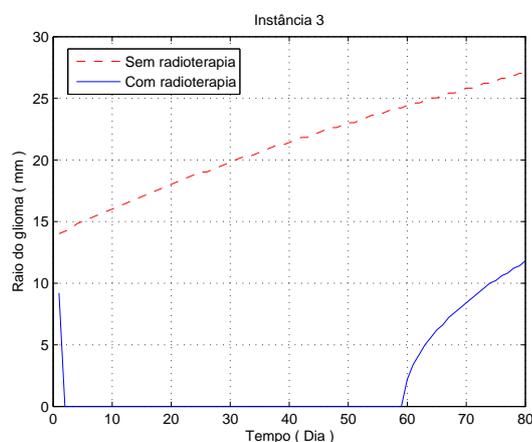


Figura 5.6: Crescimento do raio do glioma com e sem terapia para a instância 3. Tal comportamento é semelhante para a maioria das instâncias(1, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13)

O melhor plano de tratamento encontrado para a Instância 2 teve sua ineficiência avaliada em 96%, ou seja, o raio atingido pelo glioma no melhor tratamento corresponde a 96% do raio do glioma sem a aplicação de nenhum tratamento. Na Figura 5.7(a) é possível verificar que, para esta instância, o crescimento do glioma é muito similar com ou sem tratamento. Neste caso, o raio do glioma atinge seu tamanho inicial em menos de dez dias. A Instância 6 possui comportamento similar, a variação do raio do glioma para esta é ainda menor. Estas duas instâncias possuem os maiores coeficientes de proliferação

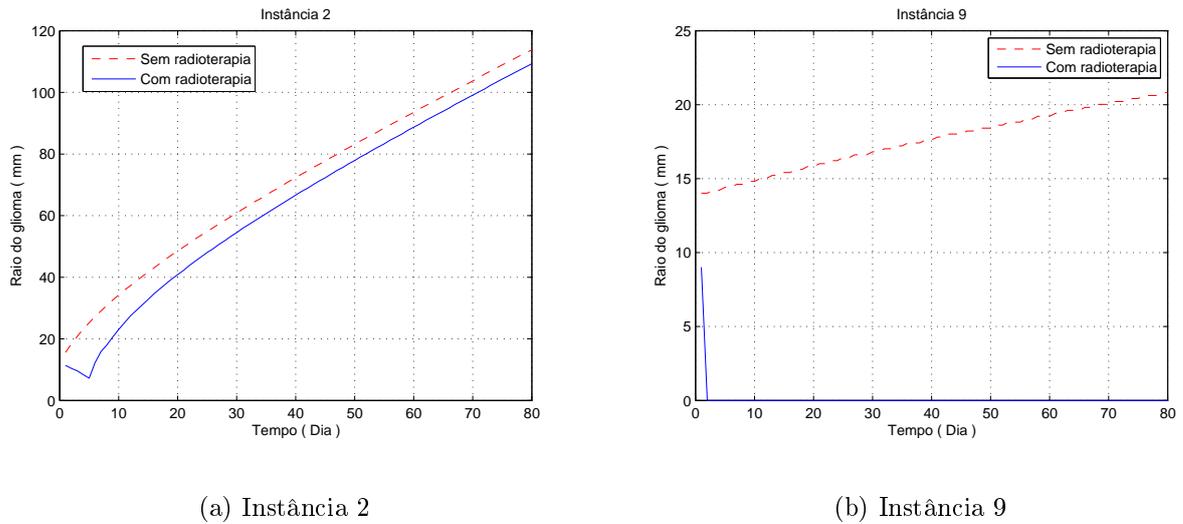


Figura 5.7: Crescimento do raio do glioma com e sem terapia para as instâncias com maior(2, 6) e menor(9, 14, 15) taxa de crescimento

e difusão de todo o grupo.

O comportamento do raio do glioma assumido pela Instância 9 na Figura 5.7(b) é semelhante ao das instâncias 14 e 15. Para estas instâncias, não é possível visualizar o crescimento do glioma em oitenta dias após a primeira dose administrada. Estas instâncias possuem os menores coeficientes de proliferação e difusão, e conseqüentemente as menores taxas de crescimento em relação ao grupo estudado. No período observado, o melhor tratamento para estas instâncias possui índice de ineficácia 0%. Logo, pode-se afirmar que estes tratamentos foram capazes de reduzir o raio do glioma em sua totalidade.

Capítulo 6

Conclusões e trabalhos futuros

Este trabalho apresentou uma otimização do plano de tratamento por radioterapia para pacientes com glioma. Para tanto, foi utilizado um modelo matemático que descreve o fenômeno para gerar simulações do crescimento do glioma submetido a diferentes planos de tratamento. Como ferramenta de otimização, foi proposto um algoritmo genético. O processo de busca pelo plano de tratamento que reduz ao máximo o raio do tumor resultou no encontro do melhor plano de tratamento conhecido na literatura.

A equação reativa difusiva proposta por Swanson et al. [33], que descreve o crescimento do glioma em resposta a radioterapia, foi fundamental na construção do ambiente de simulação. A grande vantagem deste modelo é a pequena quantidade de parâmetros que descreve um único paciente, permitindo que a comunidade científica utilize o modelo sem depender de uma grande quantidade de dados específicos.

As simulações de crescimento do glioma em resposta a radioterapia foram realizadas utilizando o modelo de Swanson [33], que é um modelo contínuo. Para resolvê-lo numericamente, foi necessário transformar o modelo original num modelo discreto e para isso foi utilizado o método de Crank-Nicolson implementado no ambiente *MatLab*[®] da *MathWorks*. O código implementado foi validado com os resultados obtidos em [33].

Para encontrar o melhor plano de tratamento foi proposto um algoritmo genético. Foram necessários vários testes de refinamento para que se encontrasse os operadores de *crossover* e mutação além dos parâmetros como taxa de mutação, número de indivíduos na população, número de filhos a cada geração, tamanho do grupo selecionado, algoritmos de reposição e seleção, como também os critérios de parada e diversificação. A determinação destes parâmetros e critérios foi realizada através de testes com uma única instância pelo fato de a literatura apresentar dados suficientes para comparações apenas

para esta instância, de acordo com o conhecimento do autor. Foi realizado um estudo do comportamento da função objetivo na vizinhança do melhor resultado conhecido na literatura, neste estudo foi possível extrair informação suficiente para auxiliar a construção dos operadores de *crossover* e mutação.

A convergência do algoritmo genético foi testada de maneira que, conhecido o melhor plano de tratamento e seu respectivo raio para um certo paciente, o algoritmo deve ser capaz de encontrar a melhor solução conhecida a partir de uma população inicial que não contenha esta solução. Para isto foi proposto um algoritmo que retira as soluções mais bem adaptadas da população inicial. Partindo de uma população com soluções menos adaptadas em relação à melhor conhecida, o algoritmo foi capaz de encontrar a melhor solução de que se tem conhecimento.

O algoritmo genético proposto foi capaz de encontrar os melhores planos de tratamento para 15 instâncias com características diversas. Para algumas instâncias o melhor plano de tratamento trás, relativamente, pequenas alterações para a evolução do raio do glioma, neste caso vale ponderar se os efeitos benéficos da radioterapia superam os possíveis efeitos colaterais. Outras instâncias tiveram um comportamento particular na presença da radioterapia, devido à baixa velocidade de crescimento elas tiveram seu tumor reduzido ao máximo quando submetidas a tratamentos diferentes do melhor conhecido. Para pacientes com tumor exibindo tal comportamento a redução da dose máxima pode ser benéfico aos tecidos sadios que circundam o tumor, possibilitando a redução dos efeitos colaterais. A maioria das instâncias investigadas apresentou significativa redução do raio do glioma no período observado, trazendo aumento no tempo de sobrevida para um paciente cujo tumor exhibe comportamento similar aos que foram simulados.

Como trabalho futuro, os modelos matemáticos mais precisos como a equação reativa difusiva não linear apresentada na Seção 3.2, podem ser usados com o propósito de encontrar o melhor tratamento por radioterapia. Modelos mais avançados podem fazer com que as pesquisas alcancem resultados mais precisos.

Ainda como trabalho futuro, a otimização pode ser feita também, com este mesmo *framework*, para diferentes tipos de tratamentos de câncer, bem como combinações destes. Já existe modelo de crescimento de glioma incluindo efeitos da quimioterapia, este pode ser um importante ponto de partida para a otimização de outros tipos de tratamento de câncer.

Outro possível trabalho futuro está relacionado à otimização do plano de tratamento de câncer considerando também os efeitos nocivos do tratamento utilizando a otimização

multiobjetivo, como foi feito pelos autores em [27] para o caso da radioterapia. Neste caso o melhor tratamento será aquele que minimize os danos da radiação em tecidos sadios e que maximize os efeitos da radiação em células cancerígenas.

Referências

- [1] INCA. World Wide Web, www2.inca.gov.br. Acessado em 05/2015.
- [2] PARKIN, D. M., BRAY, F., FERLAY, J., PISANI, P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International Journal of Cancer* 94, 2 (2001), 153–156.
- [3] BELLOMO, N., CHAPLAIN, M., ANGELIS, E. D. *Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy*. Birkhäuser, New York, NY, 2008. 473p.
- [4] BEHIN, A., HOANG-XUAN, K., CARPENTIER, A. F., DELATTRE, J.-Y. Primary brain tumours in adults. *The Lancet* 361, 9354 (2003), 323–331.
- [5] INSTITUTE, N. C. Radiation therapy and you, 2012.
- [6] SOCIETY, A. C. The science behind radiation therapy, 2014.
- [7] TALBI, E.-G. *Metaheuristics: from design to implementation*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2009. 593p.
- [8] CLARK, W. Tumour progression and the nature of cancer. *British Journal of Cancer* 64, 4 (1991), 631–644.
- [9] KNOWLES, M., SELBY, P. *Introduction to the cellular and molecular biology of cancer*. Oxford University Press, New York, NY, 2005. 552p.
- [10] RODRIGUES, D. S., MANCERA, P. F., PINHO, S. T. Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: Uma introdução. *Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional* (2011), 2236–5915.
- [11] IPPOLITO, G. D., MEDEIROS, R. B. Exames radiológicos na gestação. *SciELO Brasil* (2005), 447–450.
- [12] AFFENZELLER, M., WAGNER, S., WINKLER, S., BEHAM, A. *Genetic algorithms and genetic programming: modern concepts and practical applications*, vol. 6 em *Numerical Insights*. Crc Press, New York, NY, 2009. 394p.
- [13] DE OLIVEIRA, R. A., DE MEDEIROS JÚNIOR, M. F., MENEZES, R. F. A. Application of genetic algorithm for optimization on projects of public illumination. *Electric Power Systems Research* 117 (2014), 84–93.
- [14] DE MAGALHÃES, C. S., ALMEIDA, D. M., BARBOSA, H. J. C., DARDENNE, L. E. A dynamic niching genetic algorithm strategy for docking highly flexible ligands. *Information Sciences* 289 (2014), 206–224.

- [15] LIN, B., YU, Q., LI, Z., ZHOU, X. Research on parametric design method for energy efficiency of green building in architectural scheme phase. *Frontiers of Architectural Research* 2, 1 (2013), 11–22.
- [16] GOPALAKRISHNAN, H., KOSANOVIC, D. Operational planning of combined heat and power plants through genetic algorithms for mixed 0–1 nonlinear programming. *Computers & Operations Research* (2014), 51–67.
- [17] CHEN, C.-H., LIU, T.-K., CHOU, J.-H., TASI, C.-H., WANG, H. Optimization of teacher volunteer transferring problems using greedy genetic algorithms. *Expert Systems with Applications* 42, 1 (2015), 668–678.
- [18] RESTREPO, S. E., GIRALDO, S. T., THIJSSSE, B. J. A genetic algorithm for generating grain boundaries. *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering* 21, 5 (2013), 55017.
- [19] GROBA, C., SARTAL, A., VÁZQUEZ, X. H. Solving the dynamic traveling salesman problem using a genetic algorithm with trajectory prediction: An application to fish aggregating devices. *Computers & Operations Research* (2014), 22–32.
- [20] GORMAN, C., VALOVA, I. Optimizations of the gravitationally organized related mapping ann through genetic algorithms. *Procedia Computer Science* 36 (2014), 529–534.
- [21] GENDREAU, M., POTVIN, J.-Y. *Handbook of metaheuristics*, vol. 146 em *International Series in Operations Research & Management Science*. Springer, New York, NY, 2010. 648p.
- [22] DE ARAÚJO, F. S. L. N. Um estudo algorítmico para otimização do plano de tratamento da radioterapia conformal. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2006.
- [23] GOLDBARG, M. C., GOLDBARG, E. F. G., MENDES, C. R. D. A., ARAÚJO, F. S. L. N. D., CORSO, G., OSTI, N. M. Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3D. *Pesquisa Operacional* 29, 2 (2009), 239–267.
- [24] HOLDSWORTH, C., KIM, M., LIAO, J., PHILLIPS, M. H. A hierarchical evolutionary algorithm for multiobjective optimization in IMRT. *Medical Physics* 37, 9 (2010), 4986–4997.
- [25] LI, Y., YAO, J., YAO, D. Genetic algorithm based deliverable segments optimization for static intensity-modulated radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology* 48, 20 (2003), 3353–3374.
- [26] ZELEFSKY, M. J., FUKS, Z., HUNT, M., LEE, H. J., LOMBARDI, D., LING, C. C., REUTER, V. E., VENKATRAMAN, E. S., LEIBEL, S. A. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 166, 3 (2001), 876–881.

- [27] CORWIN, D., HOLDSWORTH, C., ROCKNE, R. C., TRISTER, A. D., MRUGALA, M. M., ROCKHILL, J. K., STEWART, R. D., PHILLIPS, M., SWANSON, K. R. Toward patient-specific, biologically optimized radiation therapy plans for the treatment of glioblastoma. *Plos ONE* 8(11): e79115. doi:10.1371/journal.pone.0079115 (2013), 1–9.
- [28] HOLDSWORTH, C., CORWIN, D., STEWART, R., ROCKNE, R., TRISTER, A., SWANSON, K., PHILLIPS, M. Adaptive IMRT using a multiobjective evolutionary algorithm integrated with a diffusion–invasion model of glioblastoma. *Physics in Medicine and Biology* 57, 24 (2012), 8271–8284.
- [29] ALEXANDRE, R. F., MENDES, J. B., CAMPELO, F., VASCONCELOS, J. A. SIMMIM: Uma ferramenta para simulação, otimização e auxílio à tomada de decisões em ambientes de minas a céu aberto. *XLVI SBPO* (2014), 1740–1751.
- [30] PREZIOSI, L. *Cancer modelling and simulation*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2003. 454p.
- [31] SWANSON, K. R., BRIDGE, C., MURRAY, J., ALVORD JR, E. C. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences* 216, 1 (2003), 1–10.
- [32] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology I: An Introduction*, vol. 17 em *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, New York, NY, 2002. 576p.
- [33] ROCKNE, R., ALVORD JR, E., ROCKHILL, J., SWANSON, K. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology* 58, 4 (2009), 561–578.
- [34] DA SILVA, J. J. Modelagem computacional aplicada ao tratamento de câncer via medicina nuclear. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.
- [35] PLETCHER, R. H., TANNEHILL, J. C., ANDERSON, D. *Computational fluid mechanics and heat transfer*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2012. 774p.
- [36] DE JESUS, J. C. Modelagem do crescimento de glioma por séries temporais em resposta à radioterapia. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.
- [37] ENNS, R. H., MCGUIRE, G. C. *Nonlinear physics with Mathematica for scientists and engineers*. Birkhäuser, New York, NY, 2001. 695p.
- [38] BURDEN, R. L., FAIRES, J. D. *Numerical Analysis*. Cengage Learning, Boston, Massachusetts, 2011. 888p.
- [39] YANG, W. Y., CAO, W., CHUNG, T.-S., MORRIS, J. *Applied numerical methods using MATLAB*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2005. 528p.
- [40] WANG, C. H., ROCKHILL, J. K., MRUGALA, M., PEACOCK, D. L., LAI, A., JUSENIUS, K., WARDLAW, J. M., CLOUGHESY, T., SPENCE, A. M., ROCKNE, R., OTHERS. Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer Research* 69, 23 (2009), 9133–9140.