

Ricardo Marx Costa Soares de Jesus

**OTIMIZAÇÃO EM BRAQUITERAPIA DE ALTA
TAXA DE DOSE COM ALGORITMO
TRANSGENÉTICO**

Natal
Fevereiro de 2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Ciências Exatas e da Terra
Departamento de Informática e Matemática Aplicada
Programa de Pós-Graduação em Sistemas e Computação

**OTIMIZAÇÃO EM BRAQUITERAPIA DE ALTA
TAXA DE DOSE COM ALGORITMO
TRANSGENÉTICO**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Sistemas e Computação da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Sistemas e Computação.

Ricardo Marx Costa Soares de Jesus

Natal, Fevereiro de 2006

OTIMIZAÇÃO EM BRAQUITERAPIA DE ALTA TAXA DE DOSE COM ALGORITMO TRANSGENÉTICO

Ricardo Marx Costa Soares de Jesus

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Sistemas e Computação da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Sistemas e Computação.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marco Cesar Goldberg
DIMAp - UFRN
Orientador

Prof^a. Dr^a. Elizabeth Ferreira Gouvêa Goldberg
DIMAp - UFRN

Prof^a. Dr^a. Lúcia Valéria Ramos Arruda
CPGEI - UTFPR

Prof. Dr. Henrique Pacca Loureiro Luna
IC - UFAL

Jesus, Ricardo Marx Costa Soares de

Otimização em Braquiterapia de Alta Taxa de Dose com Algoritmo Transgenético / Ricardo Marx Costa Soares de Jesus. Natal: 2006.

93p. : xv.

Orientador: Marco Cesar Goldberg

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências Exatas e da Terra. Departamento de Informática e Matemática Aplicada.

*...porque o Senhor é quem dá a sabedoria, e de sua
boca é que procedem a ciência e a prudência.
Provérbios 2:6*

Dedicado a Sílvia, Milieli e Tamine.

Agradecimentos

A Deus, por tudo.

À minha família, pela intensa presença em todos os momentos.

Aos professores de mestrado: Marco, Elizabeth e Thais pelos importantes ensinamentos. Novamente, agradeço ao prof. Marco pela oportunidade dada e a valiosa orientação.

Aos professores do curso de Sistemas de Informação do CEULP/ULBRA pelo precioso apoio.

Aos amigos e colegas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos profissionais do setor de oncologia da LIGA Norte-Rio-Grandense contra o câncer, em especial à Dr^a Nuruara.

A Michael Lahanas, pela grande ajuda e mensagens sempre bem humoradas.

Resumo

Este trabalho aborda o problema de otimização em braquiterapia de alta taxa de dose no tratamento de pacientes com câncer, com vistas à definição do conjunto de tempos de parada. A técnica de solução adotada foi a Transgenética Computacional apoiada pelo método L-BFGS. O algoritmo desenvolvido foi empregado para gerar soluções não dominadas cujas distribuições de dose fossem capazes de eliminar o câncer e ao mesmo tempo preservar as regiões normais.

Palavras-chave: câncer, braquiterapia, transgenética computacional.

Sumário

1	Introdução	2
1.1	Motivação	2
1.2	Justificativa	2
1.3	Objetivos	3
1.4	Organização do trabalho	3
2	Revisão de Literatura	4
2.1	Câncer	4
2.2	Radioterapia	5
2.3	Tratamento radioterápico com braquiterapia	6
2.4	O que pode ser otimizado	11
2.5	Dificuldades de solução	12
2.6	Números do problema	12
2.7	Estado da arte	13
2.8	Abordagens de solução	14
2.9	Transgenética Computacional	15
2.10	Otimização Multiobjetivo	17
2.10.1	Solução ideal	18
2.10.2	Pareto-dominância	18
2.10.3	Pareto-otimalidade	18
2.11	O que há de melhor	19

3	Material e Métodos	23
3.1	Local e período	23
3.2	Fontes de pesquisa	23
3.3	Hardware	24
3.4	Software	24
3.5	Metodologia	25
4	Resultados e Discussão	28
4.1	Modelagem	28
4.1.1	Representação da solução	28
4.1.2	<i>Fitness</i>	29
4.2	Obtenção de blocos de montagem	34
4.2.1	Implicações algorítmicas	34
4.3	Geração e avaliação da população inicial	36
4.3.1	Vetores de pesos	36
4.3.2	Derivadas	37
4.3.3	Parâmetros utilizados	37
4.4	Geração de agentes	38
4.5	Manipulação de indivíduos	39
4.5.1	Estratégia 1	39
4.5.2	Estratégia 2	40
4.6	Processo imunológico	41
4.7	Experimentos	42
4.7.1	Imagens dos casos de teste	43
4.7.2	Tempo	47
4.7.3	Soluções inviáveis	51

4.7.4	Soluções viáveis	54
4.7.5	Soluções não dominadas - média por iteração	56
4.7.6	Valores das soluções não dominadas	62
4.7.7	Casos sem êxito	73
5	Considerações finais	76
5.1	Conclusões	76
5.2	Trabalhos futuros	77
A	Testes com a biblioteca Unconstrained Optimization	78
B	Testes com o método Simplex revisado	87
B.1	Caso 6	87
B.2	Caso 7	88
B.3	Caso 8	88
B.4	Caso 9	88
B.5	Caso 10	89

Lista de Figuras

2.1	Processo de carcinogênese, retirado de [INCA, 2001]	5
2.2	Unidade de pós-carga remota	8
2.3	Um tipo de catéter	9
2.4	Exemplo de implantação de catéteres em um típico caso de câncer de mama	9
2.5	Conexão de três catéteres à unidade de pós-carga remota	10
2.6	Pseudo-código do algoritmo transgenético ProtoG	16
2.7	Contornos gerados a partir de um caso de câncer de cérebro	20
4.1	Representação do cromossomo	29
4.2	Pseudo-código do algoritmo VEGA	35
4.3	Imagens dos casos 1 e 2	44
4.4	Imagens dos casos 3,4,5 e 6	45
4.5	Imagens dos casos 7,8,9 e 10	46
4.6	Tempo - caso 1	47
4.7	Tempo - caso 2	47
4.8	Tempo - caso 3	48
4.9	Tempo - caso 4	48
4.10	Tempo - caso 5	48
4.11	Tempo - caso 6	49
4.12	Tempo - caso 7	49

4.13	Tempo - caso 8	49
4.14	Tempo - caso 9	50
4.15	Tempo - caso 10	50
4.16	Tempo em função das posições de parada	51
4.17	Média de soluções inviáveis por iteração - caso 1	52
4.18	Média de soluções inviáveis por iteração - caso 2	52
4.19	Média de soluções inviáveis por iteração - caso 3	53
4.20	Média de soluções inviáveis por iteração - caso 4	53
4.21	Média de soluções inviáveis por iteração - caso 5	53
4.22	Média de soluções inviáveis por iteração - casos 6, 7, 8, 9 e 10	54
4.23	Média de soluções viáveis - caso 1	54
4.24	Média de soluções viáveis - caso 2	55
4.25	Média de soluções viáveis - caso 3	55
4.26	Média de soluções viáveis - caso 4	55
4.27	Média de soluções viáveis - caso 5	56
4.28	Média de soluções viáveis - casos 6, 7, 8, 9 e 10	56
4.29	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 1	57
4.30	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 2	58
4.31	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 3	58
4.32	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 4	59
4.33	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 5	59
4.34	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 6	60
4.35	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 7	60
4.36	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 8	61
4.37	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 9	61
4.38	Média de soluções não dominadas por iteração - caso 10	62

4.39	Caso 1 - Tumor e corpo	63
4.40	Caso 2 - Tumor e medula	63
4.41	Caso 2 - Tumor e corpo	64
4.42	Caso 3 - Tumor e corpo	64
4.43	Caso 4 - Tumor e cérebro	65
4.44	Caso 4 - Tumor e corpo	65
4.45	Caso 5 - Tumor e corpo	66
4.46	Caso 6 - Tumor e uretra	66
4.47	Caso 6 - Tumor e corpo	67
4.48	Caso 7 - Tumor e uretra	67
4.49	Caso 7 - Tumor e corpo	68
4.50	Caso 8 - Tumor e bexiga	68
4.51	Caso 8 - Tumor e reto	69
4.52	Caso 8 - Tumor e corpo	69
4.53	Caso 9 - Tumor e uretra	70
4.54	Caso 9 - Tumor e bexiga	70
4.55	Caso 9 - Tumor e corpo	71
4.56	Caso 10 - Tumor e reto	71
4.57	Caso 10 - Tumor e uretra	72
4.58	Caso 10 - Tumor e bexiga	72
4.59	Caso 10 - Tumor e corpo	73

Lista de Tabelas

2.1	Exemplo de configuração de tempos de parada em um tratamento com quatro catéteres de quatro posições parada	10
4.1	Definição de valores de parâmetros	37
4.2	Informações sobre os casos de testes.	42
4.3	Tabela-resumo com melhor, pior e média de tempo para cada caso . . .	50
A.1	Caso 2 - Estratégia Golden	79
A.2	Caso 2 - Estratégia BS	79
A.3	Caso 2 - Estratégia S	80
A.4	Caso 2 - Estratégia RS	80
A.5	Caso 4 - Estratégia Golden	81
A.6	Caso 4 - Estratégia BS	81
A.7	Caso 4 - Estratégia S	82
A.8	Caso 4 - Estratégia RS	82
A.9	Caso 9 - Estratégia Golden	83
A.10	Caso 9 - Estratégia BS	83
A.11	Caso 9 - Estratégia S	84
A.12	Caso 9 - Estratégia RS	84
A.13	Caso 10 - Estratégia Golden	85
A.14	Caso 10 - Estratégia BS	85

A.15 Caso 10 - Estratégia S	86
A.16 Caso 10 - Estratégia RS	86

Lista de Siglas e Abreviaturas

BFGS - Broyden-Fletcher-Goldberg-Shanno

BI - Banco de Informações

DNA - Deoxyribonucleic Acid

DFP - Davidon-Fletcher-Powell

DVH - Dose Volume Histogram

FR - Fletcher-Reeves

FSA - Fast Simulated Annealing

L-BFGS - Limited – Broyden-Fletcher-Goldberg-Shanno

NSGA - Non-dominated Sorting Genetic Algorithm

PGM - Partícula Genética Móvel

PPL - Problema de Programação Linear

PR - Polak-Ribiere

Capítulo 1

Introdução

1.1 Motivação

As estimativas do Instituto Nacional de Câncer para o ano de 2006 indicam o aparecimento de 472.050 novos casos de câncer no Brasil [INCA, 2005a]. Estas tristes estatísticas cada vez mais reforçam a expectativa de que o câncer seja a principal causa de mortes por doença no século 21. Muitos esforços têm sido realizados visando mudar este quadro, tais como campanhas informativas, programas de prevenção e investimentos em tecnologias de tratamentos e medicamentos. Vê-se, portanto, mobilizações em vários contextos visando o combate à doença. As necessidades de ações contra o câncer aumentam ainda mais quando a doença está ligada a questões específicas, como os cânceres causados pelo uso do tabaco, exigindo contra-medidas que extrapolam qualquer visão meramente clínica da situação. Observando o atual cenário, onde há ações dos diversos segmentos do governo, da sociedade e da ciência no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer, pode ser percebido que as pesquisas em algoritmos heurísticos também podem dar sua contribuição para este mesmo fim, tema abordado neste trabalho.

1.2 Justificativa

No tratamento de casos de câncer por braquiterapia de alta taxa de dose, uma fonte radioativa é utilizada para irradiar a região-alvo. Esta, por sua vez, pode ser irradiada a partir de várias localizações, nas quais a fonte radioativa pode permanecer por um certo intervalo de tempo, chamados de tempos de parada. São os valores desses tempos de parada que produzem a distribuição de dose. Na atualidade, a definição

destes tempos de parada é realizada por meio de tentativa e erro, abordagem em que a equipe médica envolvida define, com base na sua experiência, o conjunto de tempos de parada e faz uma simulação da distribuição de dose obtida. Conforme o resultado da simulação, a equipe faz ajustes nos tempos de parada e faz uma nova simulação. Este processo é repetido até que se encontre uma distribuição de dose que produza os níveis recomendados de radiação para o tumor e para as regiões normais em volta. Observando este cenário, verifica-se a grande necessidade de um algoritmo computacional que possa ser empregado para auxiliar a equipe médica, fornecendo configurações de tempos de parada que produzam distribuições de dose clinicamente exequíveis. Tal algoritmo também deve ter como característica um baixo tempo de execução e gerar distribuições de dose mais eficazes em comparação com os métodos convencionais.

1.3 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é descrever a implementação de um algoritmo transgenético para a definição de tempos de parada em tratamentos de câncer por braquiterapia de alta taxa de dose. Com isso, pretende-se fornecer um algoritmo que possa auxiliar a equipe médica fornecendo-lhes conjuntos de tempos de parada. Embora estes conjuntos devam ter viabilidade de aplicação prática, isto é, devem resultar em distribuições de dose capazes de destruir o tumor preservando os órgãos e tecidos normais, deve ficar a critério da equipe médica a opção de utilização ou não dos mesmos.

Um outro objetivo do trabalho é o de iniciar os primeiros estudos de otimização em braquiterapia de alta taxa de dose com algoritmos transgenéticos e métodos heurísticos em geral. A idéia é que o trabalho possa oferecer informações e experiências relevantes àqueles que futuramente venham a se interessar pelo tema.

1.4 Organização do trabalho

O trabalho está estruturado da seguinte forma: no capítulo 2 é abordado o referencial teórico, apresentando a descrição do problema que este trabalho se propõe a resolver e os conceitos relacionados; o capítulo 3 detalha os recursos utilizados na realização do trabalho, bem como os procedimentos adotados; a descrição do algoritmo implementado e os resultados alcançados são apresentados no capítulo 4; finalmente, no capítulo 5 são feitas as considerações finais.

Capítulo 2

Revisão de Literatura

2.1 Câncer

Câncer é a denominação dada às doenças que surgem como resultado da divisão irregular de células. O número de doenças resultantes ultrapassa uma centena e as células defeituosas espalham-se rapidamente para outras partes de corpo. As células doentes multiplicam-se rapidamente provocando acúmulos, originando os chamados tumores cancerígenos [INCA, 2001].

O processo de formação do câncer (carcinogênese) está ligado a alterações que ocorrem no DNA das células, denominadas mutações. Como o DNA é o responsável por providenciar informações para coordenação das atividades celulares, estas passam a ocorrer de forma desordenada, comprometendo o funcionamento da célula [INCA, 2001].

Como os procedimentos celulares são afetados pelo processo de cancerização, a célula cancerosa torna-se menos funcional que uma célula normal. Por causa do intenso ritmo de proliferação, as células doentes rapidamente substituem as células normais e causam a invalidez da região invadida. As células doentes podem migrar da região atingida para outras regiões normais e assim continuarem espalhando-se para as demais regiões do corpo [INCA, 2001].

As alterações realizadas no DNA das células, responsáveis pelo início do processo de cancerização, estão associadas à ação de agentes cancerígenos ou carcinógenos. A ação desses agentes deixa a célula em um estado tal que, quando esta é exposta à ação conjunta de outros agentes, chamados oncopromotores, desencadeia funcionamento e divisão irregulares [INCA, 2001]. O processo de carcinogênese está ilustrado na figura 2.1.

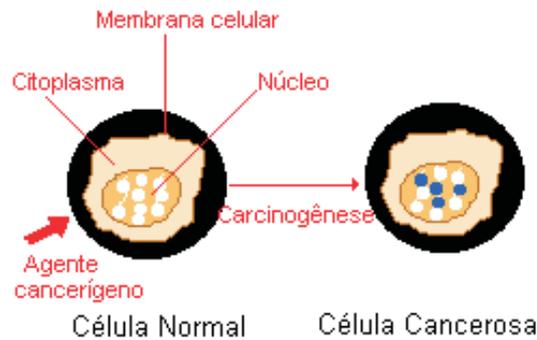


Figura 2.1: Processo de carcinogênese, retirado de [INCA, 2001]

2.2 Radioterapia

Dentre as técnicas existentes para o tratamento do câncer está a radioterapia. Esta técnica utiliza fontes radioativas para destruir as células tumorais, tendo duas variantes, conforme a localização das fontes [INCA, 2005b]:

- Teleterapia: utiliza as fontes radioativas externas ao corpo do paciente;
- Braquiterapia: as fontes radioativas são colocadas no interior do corpo do paciente.

A radiação é capaz de provocar a morte de células animais expostas à sua ação através de alterações provocadas em seu interior. Os efeitos da radiação são mais expressivos em células que apresentam maior atividade metabólica, como é o caso das células cancerosas em intenso processo de divisão. Assim, as células tumorais têm maior sensibilidade à radiação e portanto podem ser mais facilmente destruídas [Einstein, 2000].

Independentemente de qual das duas modalidades anteriores seja escolhida para tratar o câncer, é necessário elaborar um planejamento radioterápico antes de empregá-la. Este planejamento é elaborado pela equipe médica responsável pelo caso. Nesta etapa, são determinadas diversas variáveis de caráter clínico, que são dependentes do caso. Dentre as variáveis comuns à maioria dos casos estão [Elbern, 2002a]:

- Patologia: tipo do câncer e o volume a ser irradiado;
- Diagnóstico geral: histórico clínico do paciente;

- Tratamento: abordagem de tratamento que será empregada. Exemplo: radioterapia e quimioterapia;
- Campo de irradiação: área da superfície do corpo do paciente a ser irradiada;
- Radioterapia: dose radioativa a ser aplicada e, se for o caso, com o número de fracionamentos com suas respectivas datas de aplicação.

Após a definição dessas variáveis, o paciente é levado a um aparelho de raio-X, onde o mesmo é radiografado na posição em que será irradiado. Ao término, são feitas marcações (tatuagens, por exemplo) que assinalam o local que receberá a radiação. Como pode ser percebido, esta fase é referente ao tratamento radioterápico, não importando se este será executado por meio braquiterapia ou teleterapia.

2.3 Tratamento radioterápico com braquiterapia

O termo braquiterapia é de origem grega (brachys = junto, curto, próximo; terapia = tratamento) e se refere ao processo no qual as fontes radioativas são introduzidas no volume a ser tratado ou colocadas bem próximas a ele. As fontes são arranjadas de forma a irradiar o máximo possível da região-alvo e, simultaneamente, preservar o máximo possível da região saudável circunvizinha [Einstein, 2000].

As fontes radioativas podem ser implantadas diretamente no corpo do paciente (implante permanente) ou através de aplicadores (implante temporário), também chamados de catéteres ou sondas [IRadioterapia, 2004]. Neste último, os implantes são removidos ao término do processo.

Conforme a taxa de dose, há dois tipos de braquiterapia [IRadioterapia, 2004]:

- Baixa taxa: o paciente é tratado com fontes de baixa taxa de radiação, as quais podem permanecer no corpo do paciente durante horas ou dias;
- Alta taxa: é utilizado um elemento de alta atividade radioativa, de forma a liberar uma alta dose de radiação por um curto intervalo de tempo.

A braquiterapia também pode ser classificada conforme o local de aplicação [Einstein, 2000]:

- Intracavitária (dentro da cavidade): o material radioativo é colocado no interior do órgão. Ex.: tratamento de tumores ginecológicos;

- Endoluminal (dentro da luz): a radiação é introduzida dentro de órgãos de formato tubular. Ex.: tratamento de tumores de esôfago e pulmão;
- Intersticial (em meio ao tecido): a radiação é colocada na região afetada, normalmente via procedimento cirúrgico. Ex.: tratamento de tumores de próstata;
- Moldes de superfície: a radiação é aplicada na superfície externa do órgão. Ex.: tratamento de tumor oftálmico.

Um outro critério de classificação existente é a forma de carregamento (*loading*) dos catéteres com as fontes radioativas, o qual classifica a braquiterapia em três tipos [IRadioterapia, 2004]:

- Manual pura: as fontes são colocadas manualmente dentro dos catéteres e estes são introduzidos no corpo do paciente;
- *Afterloading* (pós-carga): os catéteres são colocados no corpo do paciente sem levarem fontes radioativas consigo. Após a inserção dos catéteres, as fontes são inseridas dentro dos catéteres, de forma manual;
- *Remote afterloading* (pós-carga remota): difere da anterior apenas na inserção do material radioativo, que é feita de forma automática com o emprego de equipamento específico.

Em todos esses tipos de braquiterapia, os catéteres são inseridos manualmente. O terceiro tipo é o mais recente e utilizado na atualidade. Este tipo de braquiterapia necessita de apenas uma fonte radioativa para realizar o tratamento. A radiação é comumente obtida a partir de isótopos radioativos como o Césio-136 e o Iridio-192 [Elbern, 2002b]. Uma máquina, chamada de unidade de pós-carga remota, faz a inserção do material radioativo em cada catéter, um por vez. A figura 2.2 ilustra um tipo de unidade de pós-carga remota.

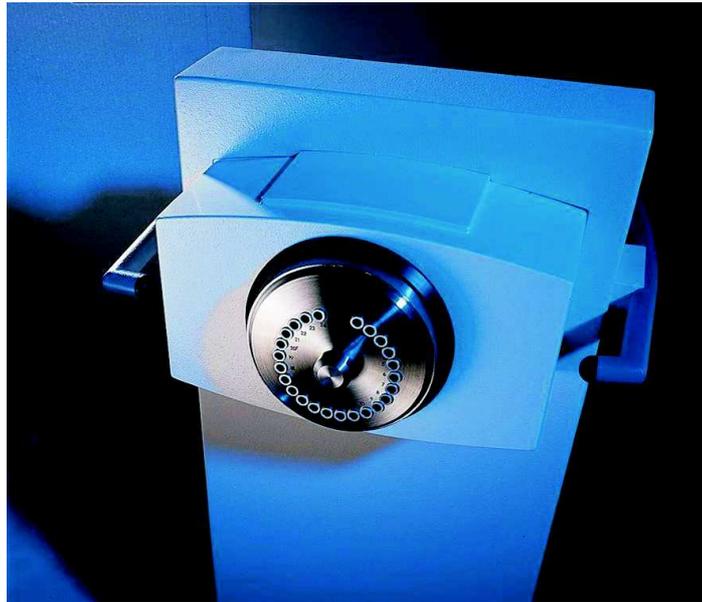


Figura 2.2: Unidade de pós-carga remota

O catéter é basicamente um tubo seccionado que permite a passagem de um cabo metálico em seu interior. Em uma das extremidades do cabo está alojada a fonte radioativa a ser utilizada no tratamento. É esta extremidade que será introduzida no corpo do paciente, por meio do catéter. A outra ponta do cabo é utilizada pela unidade de pós-carga remota, de forma a movimentá-lo dentro do catéter. As secções no interior do catéter permitem que a fonte radioativa fique estacionada a fim de irradiar uma determinada área. O tempo que a fonte ficará estacionada em determinada secção é configurado pelo operador da unidade de pós-carga remota, de forma a satisfazer os níveis desejados de dose.

A secções dos catéteres também são chamadas de posições de parada, exatamente por corresponderem aos locais em que a fonte radioativa pode ficar estacionada. A figura 2.3 ilustra um tipo de catéter.



Figura 2.3: Um tipo de catéter

Há tipos diferentes de catéters conforme o tipo de câncer. Em todos os casos, os catéters são implantados manualmente na região a ser irradiada e depois são conectados à unidade de pós-carga remota. A figura 2.4 demonstra um exemplo de implantação de catéters para o tratamento do câncer de mama, enquanto a figura 2.5 apresenta três catéters conectados à unidade de pós-carga remota.

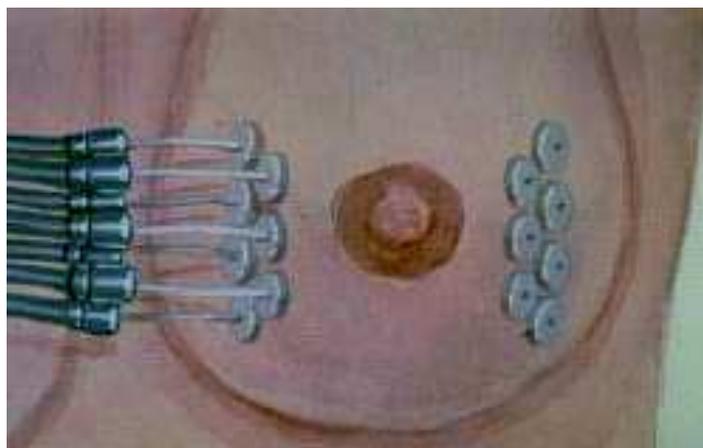


Figura 2.4: Exemplo de implantação de catéters em um típico caso de câncer de mama



Figura 2.5: Conexão de três catéteres à unidade de pós-carga remota

A equipe médica define, conforme o caso, o número de catéteres a ser empregado e sua disposição na região-alvo. Com base nessas informações, são determinados os tempos de parada da fonte radioativa em cada secção de cada catéter, os quais são configurados na unidade de pós-carga remota. Estando configurada, a unidade de pós-carga remota introduz a fonte radioativa em cada catéter, obedecendo os tempos de parada previamente definidos.

Para ilustrar o funcionamento da unidade de pós-carga remota, consideremos um tratamento hipotético a ser feito com o uso de quatro catéteres. Como pode ser percebido, cada catéter possui quatro posições de parada, cada uma associada a um determinado tempo (em segundos), como exemplificado na tabela 2.1:

Catéter	Tempos de parada em cada posição (segundos)			
	Posição 1	Posição 2	Posição 3	Posição 4
1	1.0	0.0	2.0	0.0
2	3.0	2.0	1.0	2.0
3	2.5	1.0	1.5	1.5
4	1.0	0.0	3.0	2.0

Tabela 2.1: Exemplo de configuração de tempos de parada em um tratamento com quatro catéteres de quatro posições parada

A unidade de pós-carga remota fará a introdução da fonte radioativa nos catéteres como programado. Supondo que a ordem de inserção da fonte nos catéteres seja a mesma da tabela 2.1, então a unidade de pós-carga remota fará a inserção primeiramente no catéter 1, onde a fonte permanecerá estacionada por 1.0 segundo na primeira posição de parada e depois será movida rapidamente para a terceira, onde permanece por 2.0 segundos. Depois a fonte é retirada rapidamente deste catéter e colocada no

próximo, que é o catéter 2. Neste catéter, o processo é novamente repetido: a fonte fica estacionada por 3.0 segundos na primeira posição de parada, 2.0 segundos na segunda, 1.0 na terceira e 2.0 na quarta. Isto é feito até que a fonte percorra todos os catéteres constantes na configuração.

2.4 O que pode ser otimizado

Observando os procedimentos realizados no tratamento do câncer com braquiterapia, pode-se dizer que é possível automatizar o processo utilizando métodos computacionais de otimização de duas formas:

- Pré-planejamento: otimização na elaboração do planejamento radioterápico;
- Pós-planejamento: dado um planejamento radioterápico, o método de otimização é empregado durante a execução do planejamento.

No contexto da braquiterapia *remote afterloading* de alta taxa de dose, objeto de estudo deste trabalho, o uso de métodos de otimização durante o pré-planejamento está relacionado à determinação da quantidade e posicionamento dos catéteres. Isto deve ser determinado de maneira a propiciar a melhor forma para aplicação da dose radioativa, que, por sua vez, deve resultar no melhor modo de combater as células cancerígenas e poupar a região saudável em volta [Lahanas et al., 2004].

Em tempo de pós-planejamento, para o já referido tipo de braquiterapia, o objetivo é, para um determinado planejamento radioterápico contendo as recomendações de quantidade e posicionamento dos catéteres, encontrar os tempos de parada da fonte radioativa em cada secção de cada catéter. Neste caso o desafio é determinar os tempos de parada que resultem na melhor distribuição de dose possível, novamente preservando a região sadia e destruindo as células tumorais [Lahanas et al., 2004].

Uma outra possibilidade seria reunir as duas formas em uma só: dado um caso, o método de otimização encontraria o número ótimo de catéteres, com seus respectivos posicionamentos ótimos e tempos de parada também ótimos. Essa perspectiva englobaria boa parte das necessidades de otimização em braquiterapia de alta taxa de dose, contudo reuniria também as dificuldades de solução de dois problemas em um, resultando em um problema de solução ainda mais difícil.

Pelo fato de estarmos se tratar de vidas, a responsabilidade de um método de otimização em gerar boas soluções é bastante elevada. É bem verdade que um sistema computadorizado capaz de fornecer todas as informações anteriores seria o mais completo suporte de otimização computacional para o referido tipo de braquiterapia .

2.5 Dificuldades de solução

Nos dois casos ilustrados na seção anterior, há dificuldades computacionais de solução. Se os dois problemas forem associados em apenas um, tem-se uma complexidade ainda mais elevada. Ainda não há estudos sistemáticos abordando o grau de complexidade desses problemas. Por outro lado, não há registros de pesquisas que tentaram resolvê-los de forma exata. Pelo fato deste trabalho estar focado na segunda situação, ou seja, determinar os melhores tempos de parada da fonte radioativa para uma dada configuração de quantidade e posicionamento dos catéteres, os próximos assuntos a serem abordados são relacionados a tal problema.

A complexidade desse problema está no grande número de combinações que se pode obter em virtude do número de catéteres e seu número de posições de parada. Além disso, há um grande número de pontos (coordenadas (x, y, z)) que representam o corpo do paciente. Este número torna-se necessário para assegurar bons níveis de precisão, no entanto, sua proporção eleva drasticamente o tempo requerido para avaliar uma configuração dos tempos de parada. Cada ponto sofre o efeito de radiação provocado por cada tempo de parada da fonte radioativa em cada catéter, de maneira que é preciso integrar os efeitos de todos os tempos de parada em todos os pontos para que se possa avaliar uma configuração.

2.6 Números do problema

Conforme a localização do tumor, há a necessidade do emprego de catéteres específicos e em certa quantidade. Em implantes de próstata, por exemplo, podem ser utilizados cerca de 20 catéteres [Lahanas et al., 2004]. Alguns catéteres podem ter até 300 diferentes posições de parada [Milickovic et al., 2002] e o corpo do paciente pode ser representado por até 120.000 pontos [Lahanas et al., 1999].

Para efeito de ilustração do custo computacional requerido na avaliação de configurações, consideremos a seguinte situação:

Número de catéteres: 10

Número de posições de parada: 200

Número de pontos: 80.000

No cenário acima, para que seja possível fazer a avaliação de uma dada configuração de tempos de parada, será necessário, para cada posição de parada, calcular o efeito da radiação em cada ponto. Então, para cada uma das 200 posições de parada de cada

catéter, há 80.000 pontos sob sua influência. Assim, o custo computacional por catéter é da ordem de $200 \times 80.000 = 16.000.000$ operações. Como há 10 catéteres, o custo total é da ordem de $16.000.000 \times 10 = 160.000.000$ operações por avaliação.

2.7 Estado da arte

Tratando-se de braquiterapia, o termo “estado da arte” ainda está distante da realidade em que se encontram os estudos recentes. Embora passível de otimização por métodos computacionais, a braquiterapia ainda é algo de forte dependência humana.

Quando um método de otimização é empregado na busca dos melhores tempos de parada da fonte radioativa, ele está, na verdade, objetivando encontrar alguma viabilidade para um planejamento elaborado por uma equipe médica. Ou seja, não há garantias, por exemplo, se existem soluções viáveis para um determinado posicionamento de catéteres. Também não há uma função matemática que possa determinar a probabilidade de cura do paciente. Portanto, há ainda muitas decisões que são tomadas com base na experiência profissional da equipe médica responsável pelo caso.

Há ainda diversos outros fatores que podem ter grande influência nos resultados reais de um tratamento por braquiterapia. Um exemplo disso são as próprias estruturas anatômicas do paciente, as quais podem sofrer mudanças em sua forma durante o tratamento. É possível ainda que os catéteres mudem sutilmente de posição, o que pode alterar o resultado do tratamento.

Embora os fatores anteriormente mencionados tenham poder de influenciar nos resultados, os mesmos não são considerados quando da utilização de métodos de otimização. Porém, não se pode dizer que isto seja algum tipo de negligência, pois, sem considerar tais fatores, o problema por si só já é de grande complexidade. Com a inclusão dos fatores anteriores, certamente a complexidade seria ainda maior e, de certa forma, fugiria do escopo combinatório da questão.

Tendo-se em vista essas considerações, o sucesso do tratamento não estará, portanto, apenas sob responsabilidade do método de otimização. E quando não se conhece a solução ótima, como é o caso deste problema, não há garantias de qualidade de uma determinada configuração. O que se sabe é o quanto ela possui viabilidade de execução prática, mas não o quanto ela está próxima ou distante da solução ótima.

2.8 Abordagens de solução

O histórico de pesquisas em métodos de otimização relevantes no ramo de braquiterapia é relativamente recente. As abordagens atualmente utilizadas empregam intervenção médica na geração de soluções. Tais sistemas normalmente não dão o suporte de soluções propriamente dito. Ao invés disso, oferecem recursos gráficos de interface para a simulação de tratamentos com base em uma determinada configuração de solução, que é melhorada manualmente por tentativa e erro. Com base nos resultados da simulação, a equipe médica faz ajustes incrementais até que se obtenha a melhor configuração. Um dos representantes desse tipo de sistemas é o *Plato Nucletron Treatment Planning System* [Nucletron, 2005].

Uma outra abordagem são os sistemas de planejamento com o suporte de geração de soluções. São sistemas semelhantes aos anteriores, com a funcionalidade adicional de sugerirem configurações. No entanto, tais sistemas podem retornar configurações com tempos de parada negativos, resultando em soluções inviáveis. Diante desses tempos negativos, o procedimento normalmente adotado é sua renormalização para zero. Se por um lado a renormalização pode resultar em soluções viáveis, as mesmas apresentam distribuições de dose com qualidade potencialmente inferior [Lahanas et al., 2003a].

Há também abordagens de solução com o emprego de métodos heurísticos, cujos principais representantes são:

- *Simulated Annealing* [Lessard e Pouliot, 2001], [Sloboda, 1992]¹
- Algoritmo genético [Lahanas et al., 1999], [Milickovic et al., 2001]
- Algoritmo genético híbrido [Lahanas et al., 2003b]

Na abordagem por *Simulated Annealing*, as soluções são obtidas por tentativa e erro, o que nem sempre resulta na obtenção de boas soluções. O diferencial desta abordagem é o uso do algoritmo FSA – *Fast Simulated Annealing* [Szu e Hartley, 1987] que propicia um bom tempo de processamento, sendo este inferior a um minuto para o problema em questão.

As tentativas de solução por algoritmos genéticos tradicionais não resultaram em bons resultados. Há problemas com tempos negativos (soluções inviáveis) e a estratégia de renormalização desses tempos para zero não resulta em soluções de boa qualidade [Milickovic et al., 2001]. Houve ainda tentativas com algoritmos genéticos em

¹O trabalho descreve um algoritmo *Simulated Annealing* aplicado à braquiterapia de baixa taxa de dose e que poderia ser modificado para trabalhar com braquiterapia de alta taxa de dose.

que houveram problemas de desempenho [Lahanas et al., 1999]. Nessas tentativas de solução por algoritmos genéticos, pôde ser percebida a real capacidade de convergência desses algoritmos. No entanto, para o problema em estudo, tal capacidade vem acompanhada da necessidade de um grande número de iterações e indivíduos à medida que se aumenta o nível de rigor sobre as soluções. Esta necessidade também existe com algoritmos de *Simulated Annealing*. O emprego de métodos determinísticos possibilitou a melhoria do desempenho dos algoritmos genéticos, sendo estes agora chamados de “algoritmos genéticos híbridos” [Lahanas et al., 2003b].

Embora haja problemas conceituais de comparação, como explicado no início deste capítulo, pode-se dizer que o algoritmo genético híbrido é o melhor trabalho já desenvolvido para a determinação dos tempos de parada em braquiterapia. Este algoritmo é um dos motores de otimização utilizados no sistema SwiftTM [Pi-Medical, 2005b], utilizado para tratamento de câncer de próstata com braquiterapia de alta taxa de dose. O sistema foi desenvolvido pelas empresas do ramo médico Pi-Medical [Pi-Medical, 2005a] e MedCom [MedCom, 2005] e é distribuído pela companhia Nucletron [Nucletron, 2005].

2.9 Transgenética Computacional

A Transgenética Computacional é uma técnica de solução de problemas baseada nos paradigmas genético e memético de evolução [Gouvêa, 2001]. Por tratar-se de uma abordagem biológica, soluções em potencial para um determinado problema a ser otimizado são codificadas simulando cadeias genéticas, resultando em uma população de cromossomos. Ao longo do tempo a população sofre evolução, o que representaria, em termos algorítmicos, a melhoria da qualidade das soluções iniciais (população inicial) para a resolução do problema.

O processo genético de evolução segue os princípios da Teoria da Evolução Natural de Charles Darwin e prevê operações como seleção, mutação e cruzamento entre os indivíduos de uma população. Assim, as informações genéticas são sempre provenientes da própria população. O paradigma memético prevê a evolução dos indivíduos com base em suas interações sociais, isto é, informações exógenas à sua constituição genética [Goldbarg e Goldbarg, 2002].

As informações meméticas são planejadamente infiltradas no código genético da população visando sua melhoria. Essas informações ficam armazenadas em um repositório chamado Banco de Informações (BI) e representam idéias de como guiar o processo evolucionário. Em termos computacionais, o BI pode ser formado, por exemplo, por resultados obtidos na execução de outros métodos de solução para o problema. Ainda no exemplo em questão, essas informações representariam o

“conhecimento cultural” dos indivíduos a respeito do problema e que poderia ser útil na busca por soluções melhores. As informações meméticas são utilizadas na construção de agentes transgenéticos, que podem ser classificados como Vírus ou Partícula Genética Móvel e são responsáveis por realizar a infiltração dessas informações na população. Assim, ambos carregam segmentos genéticos com base nas informações meméticas, mas diferem quanto à forma de atuação junto à população.

A característica mais marcante do Vírus é sua capacidade de realizar alterações no código genético de um indivíduo mantendo as modificações intactas por um determinado intervalo de tempo, alterando, conseqüentemente, a adequação do indivíduo infectado [Goldbarg et al., 1999]. A Partícula Genética Móvel (PGM) não apresenta o mesmo comportamento que o Vírus quanto à durabilidade da modificação realizada, sendo esta mantida apenas se houver melhoria da aptidão do indivíduo [Gouvêa, 2001]. Esta definição de manter ou não a manipulação do agente transgenético é conhecida como processo imunológico. As melhorias introduzidas na população por meio das manipulações realizadas pelos agentes transgenéticos podem ser incorporadas ao BI, realimentando-o. A figura 2.6 apresenta o pseudo-código de um típico algoritmo transgenético, também chamado de ProtoG.

```
1  Carregar um Banco de Informações (BI)
2  Gerar e avaliar uma população inicial de cromossomos
3  Repita
4    Gerar agentes através de competição de informações do BI
5    Para todo cromossomo da população Faça
6      Se o cromossomo é sensível à manipulação Então
7        Realizar manipulação
8        Reavaliar o cromossomo manipulado
9      Se (cromossomo é sensível a minipulação) Então
10       Incluir as informações, associadas ao cromossomo, no BI
11     Fim_Se
12   Fim_Se
13 Fim_Para
14 Até Critério de parada
```

Figura 2.6: Pseudo-código do algoritmo transgenético ProtoG

Conforme sugerem as linhas 1 e 2 do pseudo-código, inicialmente é necessário obter um BI e uma população inicial devidamente avaliada. A iteração do algoritmo inicia-se na linha 4, em que são gerados os agentes transgenéticos. Essa linha faz referência à competição de informações do BI, isto é, as informações utilizadas para a formação dos agentes podem competir entre si, de modo que a melhor seja escolhida segundo algum critério. Em seguida, nas linhas de 5 a 7, todos os cromossomos da população são

verificados quanto à sua imunidade à manipulação de agentes. Caso o cromossomo seja sensível, a manipulação é realizada. Nas linhas de 8 a 10 o cromossomo é averiguado com o objetivo de verificar se o mesmo satisfaz os critérios de realimentação do BI. Caso o cromossomo atenda tais critérios, as informações referentes ao cromossomo são acrescentadas ao BI.

No contexto algorítmico, a Transgenética Computacional é definida como uma metaheurística, pois, a partir de suas definições, é possível derivar diversos algoritmos heurísticos. Isso também pode ser observado no pseudo-código da figura 2.6, pois os passos definidos em cada linha sugerem a execução de operações genéricas, as quais são de caráter transgenético mas oferecem plena liberdade de implementação. Deste modo, operações tais como a geração da população inicial, geração de agentes e a realização de manipulação, por exemplo, podem ser implementadas de várias formas, conforme a necessidade.

2.10 Otimização Multiobjetivo

Os problemas de otimização multiobjetivo consistem em encontrar o conjunto de variáveis de decisão que otimiza um conjunto de funções objetivo potencialmente conflitantes, satisfazendo restrições [?]. Deste modo, têm-se um conjunto de funções objetivo e com essa formulação é possível modelar problemas do mundo real de forma mais adequada, pois todos os critérios envolvidos na otimização podem ser considerados em funções objetivo e não apenas em restrições.

Em problemas clássicos de otimização normalmente há apenas uma função objetivo, de maneira que qualquer outro critério que se queira incluir na modelagem do problema deve ser incluído como restrição. Um exemplo de problema que tipicamente considera apenas uma função objetivo seria do tipo “encontrar a menor distância entre duas cidades”. Supondo a existência de um critério adicional como a qualidade das rodovias² e considerando a otimização de apenas uma função objetivo, esse critério deve ser acrescentado como restrição. Assim, o objetivo do problema agora seria mais específico, do tipo “encontrar a menor distância entre duas cidades em um trajeto com pelo menos 80% de piso pavimentado”. Na abordagem multiobjetivo isso representaria a adição de uma função objetivo, resultando no seguinte problema: “encontrar a menor distância entre duas cidades pelo trajeto com a maior porcentagem de piso pavimentado”. Deste modo, a modelagem leva em conta a otimização simultânea das duas funções, considerando soluções em potencial que podem fornecer trajetos relativamente curtos com porcentagem de pavimentação superior a 80%.

²Parte-se do pressuposto de que o trajeto deve ser feito por via terrestre.

2.10.1 Solução ideal

Devido à existência de no mínimo duas funções a serem otimizadas, uma solução ótima deve satisfazer a otimalidade de cada função objetivo individualmente. Para o exemplo anterior, a solução ótima forneceria o trajeto com a menor distância e a maior porcentagem de piso pavimentado. Por ter de satisfazer as otimalidades das funções objetivo simultaneamente, a solução ótima, também conhecida como solução ideal, dificilmente existe. Novamente considerando a situação anterior, se o trajeto mais pavimentado possível possui 90% de pavimento e o trajeto mais curto possível possui 50 km de distância, por exemplo, a solução ótima deveria resultar exatamente nesses dois custos. No entanto, é possível que o trajeto mais pavimentado não seja também o trajeto mais curto e vice-versa, não existindo, portanto, solução que satisfaça a otimalidade de ambos critérios simultaneamente.

2.10.2 Pareto-dominância

A otimização de várias funções objetivo de forma simultânea requer um tratamento diferente na interpretação do que seriam soluções “boas” ou “ruins” para um determinado problema. Como há mais de um critério de comparação, esta deve considerar todos eles para que se possa emitir um parecer. Para tanto, é utilizado o conceito de pareto-dominância, o qual considera as comparações entre os respectivos critérios de duas soluções a fim de determinar se uma solução é dominante sobre a outra [?].

Uma solução A domina uma solução B quando a primeira possui pelo menos um critério melhor que o correspondente na segunda e consegue ao menos se equiparar nos demais. Assim, se o problema possuir, por exemplo, três critérios, uma solução dominará outra se conseguir ao menos “empatar” em dois critérios respectivos e “vencer” em um deles. Nesse caso a segunda solução é chamada de solução dominada perante a primeira. Quando uma solução A não domina uma solução B, isto é, a solução A “vence” a solução B em alguns critérios e “perde” em outros, e o inverso também ocorre, ambas soluções são chamadas de não dominadas, pois embora uma não consiga exercer dominância sobre a outra, reciprocamente ambas não sofrem dominância uma da outra.

2.10.3 Pareto-otimalidade

O conceito de pareto-dominância é restrito à comparação de pares de soluções, pois sempre quando se afirma que uma solução domina ou é dominada por outra, é necessário fazer referência a uma segunda solução, a qual sofre ou exerce a dominância. Contudo,

esse conceito pode ser ampliado quando as comparações consideram todas as possíveis soluções de um problema multiobjetivo.

Seguindo esta idéia, é chamada de pareto-ótima a solução que não sofre dominância de nenhuma outra pertencente ao universo de soluções do problema. Pelo fato de ser comum a inexistência de solução ideal para um problema multiobjetivo, normalmente os métodos de otimização buscam por pareto-ótimos. Contudo, é inviável determinar todo o conjunto de pareto-ótimos, uma vez que o tamanho desse conjunto cresce exponencialmente [?]. Em razão dessa dificuldade, é comum que métodos heurísticos de otimização visem encontrar apenas uma parte representativa desse conjunto.

2.11 O que há de melhor

O algoritmo genético híbrido [Lahanas et al., 2003b] é uma versão adaptada do algoritmo genético NSGA-II [Deb et al., 2000]. As adaptações introduzidas no algoritmo genético híbrido foram bastante significativas, dentre as quais estão:

- Geração de pontos uniformemente distribuídos;
- Uso de métodos determinísticos.

A primeira modificação teve grande contribuição nos resultados alcançados. A técnica é utilizada na obtenção das coordenadas geométricas que representam os objetos de estudo que compõem o caso aplicado do problema, ou seja, na discretização do problema.

As coordenadas geométricas que representam o corpo do paciente são normalmente obtidas por tomografia ou ressonância magnética. Depois da aplicação de uma dessas técnicas, têm-se como resultado apenas as coordenadas bidimensionais dos contornos do corpo do paciente, como mostrado na figura 2.7.

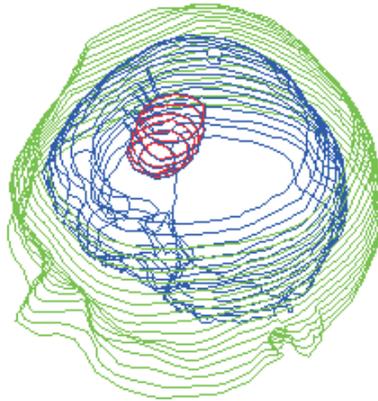


Figura 2.7: Contornos gerados a partir de um caso de câncer de cérebro

Para que se consiga calcular adequadamente a dose resultante em virtude de uma configuração de tempos de parada, é necessário que se tenha o conjunto de coordenadas correspondente aos pontos internos dos contornos. Pelo fato destes pontos não serem fornecidos por tomografia ou ressonância magnética, a única alternativa que resta é a sua geração, que é feita computacionalmente.

A geração de pontos é feita dentro dos contornos de maneira uniforme, além de serem realizadas verificações de viabilidade de existência de pontos [Lahanas et al., 2000]. Neste aspecto, pontos muito próximos aos catéteres são desprezados, sendo aceitos, portanto, somente aqueles que estejam a uma certa distância dos catéteres. Com esta técnica de geração de pontos, boas distribuições de dose podem ser melhor obtidas, pois a configuração de localização dos pontos não é favorável à existência de grandes diferenças de níveis de radiação entre os mesmos.

A segunda modificação é a responsável por nomear o algoritmo desenvolvido como “genético híbrido”. Normalmente, os algoritmos genéticos são inicializados com populações aleatórias e conforme a capacidade do algoritmo gerar bons indivíduos, o algoritmo pode requerer um certo número de gerações para convergir. Com base nisso, no algoritmo genético híbrido, a população é inicializada com soluções obtidas com diversas rodadas de um método determinístico de otimização irrestrita baseado em gradientes, chamado de L-BFGS (Limited – Broyden-Fletcher-Goldberg-Shanno) [Liu e Nocedal, 1989], [Byrd et al., 1995], [Zhu et al., 1997].

Até que se chegasse a este ponto, foram feitos estudos de viabilidade no uso de tais métodos determinísticos, como mostrado em [Milickovic et al., 2002]. Como os resultados obtidos foram bons, realizou-se um estudo comparativo entre métodos determinísticos e um algoritmo FSA – *Fast Simulated Annealing*, como mostrado em [Lahanas et al., 2003a]. Dentre outros fatores, o L-BFGS foi o melhor por apresentar melhor desempenho em relação aos demais algoritmos.

O algoritmo genético híbrido foi implementado com dois tipos de função objetivo: uma baseada em DVH (histograma de dose-volume) e outra baseada em variância. Os melhores resultados foram obtidos com funções baseadas em variância, exatamente pelo fato da população utilizada na implementação ser inicializada com as soluções geradas pelo L-BFGS. O algoritmo com funções objetivo baseadas em DVH não pode ter sua população inicializada pelo L-BFGS pelo fato destas funções não possuírem derivadas, algo requerido pelo L-BFGS.

O L-BFGS é um método determinístico de otimização irrestrita. Para utilizá-lo, deve ser implementada a função objetivo que se deseja otimizar bem como o cálculo de sua derivada. Passando estes parâmetros ao algoritmo, ele retornará o valor mínimo da função e o valor de entrada que produz tal resultado. Exemplo:

função: $f(x) = x^{-1}$

derivada: $dx = -x^{-2}$

resultado: $x = 256,9$ e $f(x) = 0,003$

Pelo fato do L-BFGS possibilitar a otimização de apenas uma função objetivo por vez, foi preciso utilizar o método das somas ponderadas para reduzir as múltiplas funções objetivo em apenas uma. Para tanto, foram utilizados vetores de pesos aleatórios $w = (w_1, w_2, \dots, w_M)$, de forma que $\sum_{i=1}^M w_i = 1$. Cada vetor de peso representa uma ponderação que é otimizada pelo L-BFGS. Assim, cada vetor corresponde a uma rodada do L-BFGS, cujo valor x retornado é elevado ao quadrado para definir os tempos de parada de uma solução: $t = x^2$. Isto é feito de forma a prevenir a inicialização da população com tempos negativos (soluções inviáveis).

Como o problema é multiobjetivo, são utilizados os conceitos de pareto-dominância no algoritmo genético híbrido. A cada geração, as soluções não dominadas são adicionadas a uma população externa, a qual é formada apenas por indivíduos não dominados. Na adição de uma solução à população externa novamente são verificadas as condições de dominância, sendo que a solução somente será adicionada caso seja não dominada em relação às soluções pré-existentes. Caso existam soluções dominadas na população externa em virtude da nova solução a ser adicionada, tais soluções são

descartadas. Uma outra característica do algoritmo é a substituição de indivíduos dominados por indivíduos dominantes quando a população do algoritmo chega a um certo limite configurável.

Os melhores resultados obtidos pelo algoritmo genético híbrido foram alcançados empregando-se o L-BFGS para a geração da população inicial. Visando obter os melhores resultados, decidiu-se por empregar o L-BFGS para inicialização da população inicial do algoritmo transgenético descrito nesse trabalho, conforme está descrito na seção 4.3.

Capítulo 3

Material e Métodos

3.1 Local e período

Os primeiros estudos referentes à otimização no tratamento do câncer foram realizados ainda durante as disciplinas do programa de mestrado, em 2003. Na ocasião foram estudados temas pertinentes ao assunto, os quais permitiram um melhor entendimento do problema para a formulação da proposta de pesquisa. Ainda nessa época foram feitas algumas implementações e o aprendizado adquirido foi muito importante para a realização deste trabalho. As demais tarefas relativas ao trabalho foram realizadas ao longo dos anos de 2004 e 2005 utilizando recursos próprios e laboratórios do Centro Universitário Luterano de Palmas - CEULP/ULBRA.

3.2 Fontes de pesquisa

As principais fontes de pesquisa foram artigos científicos obtidos no portal de periódicos da CAPES, acessível nos laboratórios da UFRN. Alguns periódicos que continham artigos a princípio importantes para a realização do trabalho não estavam disponíveis no portal CAPES e em várias ocasiões foi necessário contactar os próprios autores dos trabalhos na tentativa de obtê-los. Infelizmente a grande maioria não deu resposta, mas houve o significativo retorno de Michael Lahanas, que além de disponibilizar praticamente todos os seus trabalhos científicos em sua página pessoal¹, este pesquisador chegou a enviar publicações que sequer haviam sido editadas pelos periódicos.

¹Endereço: <http://www.mlahanas.de>

3.3 Hardware

Os resultados dos testes foram obtidos utilizando uma estação equipada com processador Pentium 4TM 2.2 GHz, com 128Mb de memória RAM. A estação utilizada é de propriedade do Laboratório de Redes de Computadores (LaRC) do CEULP/ULBRA e permaneceu vários meses conectada à Internet vinte e quatro horas por dia. Com este artifício foi possível realizar implementações e testes sem a necessidade de presença *in loco* através do uso de serviços de terminal remoto.

3.4 Software

Os principais *softwares* utilizados foram:

- Sistema operacional Slackware Linux 10.2;
- Sistema operacional Microsoft[®] Windows[®] XP Professional;
- Compilador C/C++ gcc-g++-3.4.5;
- Compilador C/C++ Microsoft[®] Visual C++[®] Toolkit 2003;
- Compilador Fortran 77 gcc-g77-3.4.5;
- Compilador Fortran 90 Intel[®] Visual Fortran Compiler 9.0;
- Microsoft[®] .NET Framework 1.1;
- Microsoft[®] Platform SDK 3790.1830.

O *softwares* Microsoft[®] .NET Framework 1.1 e Microsoft[®] Platform SDK 3790.1830 não foram utilizados diretamente. Ambos foram requisitados no momento da instalação do Intel[®] Visual Fortran Compiler 9.0.

Foram utilizados ainda os seguintes *softwares* secundários:

- SSH[®] Secure Shell for Workstations 3.2;
- Terminal Emulator VaraTerm 2.1.2;
- Terminal Emulator Poderosa 3.0.0;
- PuTTY 0.58;

- openssh-4.2.

Os quatro primeiros *softwares* são emuladores de terminal que possibilitaram a utilização remota da estação que disponibilizava o serviço de terminal remoto. Este serviço era provido *software* openssh-4.2, cuja principal vantagem de utilização deve-se à segurança dos dados trafegados. O openssh-4.2 também fornece serviços seguros de transferência e cópia de arquivos.

3.5 Metodologia

Assim que foi definido o tema deste trabalho, fizeram-se duas visitas a uma das unidades da LIGA Norte-Rio-Grandense Contra o Câncer². Os profissionais responsáveis pelo setor de oncologia foram bastante atenciosos prestando vários esclarecimentos sobre os procedimentos realizados no tratamento de pacientes com câncer. Além de informações relativas às terapias, foram apresentados os vários equipamentos e ferramentas. As visitas foram de grande importância para entendimento das terapias de tratamento de pacientes com câncer e proveu uma melhor elucidação do próprio problema no contexto de otimização. Com as observações feitas nas visitas, percebeu-se que a contribuição do trabalho seria algo que pudesse ser agregado a produtos finais e não o próprio produto final em si.

O passo seguinte foi tentar obter casos de teste em número razoável a fim de validar possíveis testes computacionais. Fizeram-se vários contatos e apenas o pesquisador Michael Lahanas cedeu casos de teste.

Os casos obtidos apresentavam informações relativas apenas às coordenadas descritivas dos contornos das estruturas anatômicas. Isto gerou dificuldades, pois era necessário conhecer também as coordenadas dos pontos que descreviam o interior das estruturas. Fizeram-se algumas tentativas de utilização de métodos para a geração dessas geometrias, como é o caso do algoritmo de geração de pontos uniformemente distribuídos [Lahanas et al., 2000]. Contudo, percebeu-se que isso requeria um esforço tal que impossibilitava o desenvolvimento do algoritmo transgenético paralelamente, pois a técnica exigia o entendimento de muitos conceitos externos ao foco da proposta.

O problema foi superado com o uso de uma rotina simplificada em C++ para a geração dos pontos internos aos contornos dos casos obtidos junto a Michael Lahanas. A rotina foi obtida junto a Jackson Gomes de Souza³, aluno do programa de mestrado em engenharia elétrica da UFRN.

²Mais informações podem ser encontradas no endereço <http://www.liga.org.br/>

³E-mail para contato: jgomes@ulbra-to.br.

De posse de todos os pontos descritivos das geometrias, a tarefa seguinte foi criar as instâncias fazendo-se os cálculos de distância⁴ entre as coordenadas dos pontos das posições de parada e as dos pontos das estruturas anatômicas. Foi definido que seria utilizada uma média de 500 pontos para descrever cada estrutura e que os valores de dose seriam calculados mediante uma fonte radioativa hipotética com taxa de radiação igual a 1. Isto foi assim definido porque não há necessidade do algoritmo trabalhar com os valores reais que certamente são mencionados nos protocolos médicos de terapias contra o câncer, uma vez que está sendo realizada apenas uma simulação. No entanto, a estrutura de implementação permite que se trabalhe com dados reais fazendo-se modificações nas fórmulas de cálculo. Em linhas gerais este procedimento requer apenas a adição constantes de multiplicação.

Em seguida, fizeram-se tentativas de utilização do método L-BFGS, uma vez que já era conhecido que o mesmo possuía implementações disponíveis. Como as implementações realizadas até então estavam escritas em C/C++ e o código-fonte do método estava disponível em Fortran 77, tentou-se utilizar a ferramenta F2C para realizar a conversão do código em Fortran para C. O resultado da conversão foi um código de difícil legibilidade e que apresentava erros em tempo de execução. Depois de algumas buscas na Internet, foi encontrada a biblioteca para C++ Unconstrained Optimization [Mathematics, 2005], a qual disponibilizava uma versão anterior do L-BFGS, chamada de BFGS, além de outros métodos similares.

Como a biblioteca fornecia mais de um método, inicialmente foram realizados testes de comparação dos métodos fornecidos para identificar aquele que melhor pudesse servir ao propósito do trabalho. Os testes realizados constataram certa instabilidade da biblioteca com a ocorrência de problemas provavelmente relativos às condições de parada dos métodos. Todos os métodos em algum momento aparentaram estar em uma repetição infinita, uma vez que algumas rodadas perduraram indefinidamente sem retornar qualquer resultado. Os detalhes são mostrados na apêndice A. A autoria dos códigos da biblioteca constam como pertencentes ao pesquisador Ali Katanforoush⁵, o qual foi informado sobre os problemas. O pesquisador mostrou-se interessado em verificar o que poderia estar ocorrendo requisitando as fórmulas de cálculo das funções objetivo com suas derivadas, as quais estão descritas nas equações 4.8, 4.9, 4.10 e 4.19. A requisição foi atendida, no entanto o pesquisador não deu retorno.

Em vista ao problema anterior, a alternativa que restou foi implementar em Fortran os códigos das rotinas que requeriam o uso do L-BFGS, todas relativas ao código responsável por gerar a população inicial do algoritmo e o banco de informações. Na primeira tentativa de implementação os códigos foram escritos em Fortran 77 e por

⁴A fórmula de cálculo é descrita na equação 4.7.

⁵E-mail para contato: katanfor@yahoo.com.

conta de algumas limitações da linguagem relativas a necessidades de codificação⁶, resolveu-se mudar para Fortran 90. Assim, os resultados retornados pelo código Fortran são gravados em um arquivo texto que posteriormente é importado pelo algoritmo transgenético codificado em C/C++.

⁶A principal limitação encontrada foi o não fornecimento de estruturas para alocação e desalocação dinâmica de memória, recurso imprescindível à implementação e presente apenas no Fortran 90 e superiores.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

O foco principal deste trabalho foi implementar um algoritmo transgenético para a definição dos tempos de parada de tratamentos baseados em braquiterapia de alta taxa de dose. Para tanto, foram realizadas as seguintes etapas para a implementação do algoritmo:

- Obtenção de blocos de montagem;
- Geração e avaliação da população inicial;
- Geração de agentes;
- Manipulação de indivíduos;
- Processo imunológico.

A modelagem do problema, os detalhes de cada uma dessas fases e os resultados obtidos são comentados nas seções seguintes.

4.1 Modelagem

4.1.1 Representação da solução

Inicialmente utilizou-se um cromossomo formado por dois conjuntos T e C . O tamanho de cada conjunto corresponde ao número n de catéteres, de maneira que $T = \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$ e $C = \{c_1, c_2, \dots, c_n\}$. Cada elemento t_i de T era um vetor contendo os tempos de parada de um catéter i [Lahanas et al., 2004]. Assim sendo, o tamanho

de t_i era igual ao número de posições de parada do respectivo catéter i . Cada elemento c_i de C era um dado binário que assumia valor 1 sinalizando que o catéter i estava ativo (a fonte radioativa iria transpassar seu interior) e 0 caso contrário.

Embora esse tipo de modelagem tenha se mostrado bastante útil, optou-se por um modelo mais simplificado, no qual o cromossomo é um conjunto T de tempos de parada e cada elemento t_i é o próprio valor do tempo associado à posição de parada i (anteriormente era o conjunto de tempos para o catéter i). Assim, a representação não considera catéteres, mas somente a concatenação de suas posições de parada, como ilustra a figura 4.1.

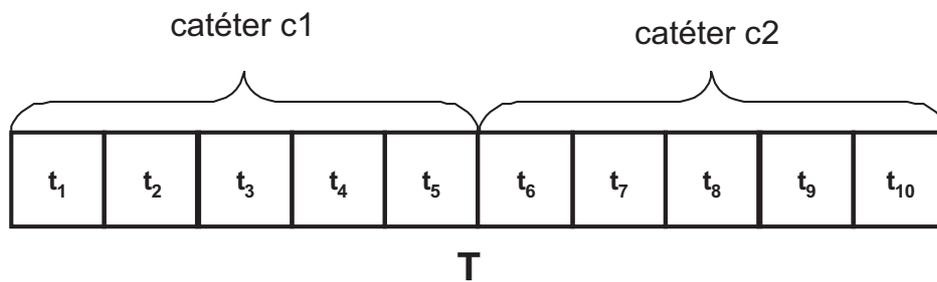


Figura 4.1: Representação do cromossomo

Como não foi feita a distinção de catéteres, as posições de parada foram identificadas de forma a manter sua correspondência original. Se há dois catéteres c_1 e c_2 , por exemplo, cada um contendo cinco posições de parada, as primeiras cinco posições do cromossomo estariam associadas ao primeiro catéter e as demais cinco ao segundo.

A não inclusão de catéteres na representação da solução permitiu uma maior simplicidade na implementação das estratégias de manipulação de indivíduos, tornando esse procedimento mais rápido. Um outro fator que motivou a desconsideração dos catéteres foi o formato do arquivo de instâncias, o qual apresenta posições de paradas inativas e não catéteres inativos. A definição de quais posições de parada de quais catéteres devem estar ativas ou não é uma tarefa referente à equipe responsável pelo tratamento. Normalmente as posições entendidas como inativas estão em local inadequado por causa das dimensões do catéter (deseja-se que apenas determinadas partes do mesmo estejam em determinada região) e a utilização das mesmas tende a dificultar a obtenção de êxito no tratamento.

4.1.2 *Fitness*

Para avaliação de indivíduos, foram utilizados dois tipos de função objetivo, um baseado em variância e o outro em histogramas de dose-volume. As funções baseadas em

variância foram empregadas no método L-BFGS para gerar a população inicial. Neste método, o uso de funções objetivo baseadas em DVH é inviável porque tais funções não possuem derivadas, sendo que o L-BFGS necessita do cálculo da derivada da função a ser otimizada.

4.1.2.1 Funções baseadas em variância

As funções objetivo baseadas em variância [Milickovic et al., 2002] são:

$$f_S = \frac{1}{N_S} \sum_{i=1}^{N_S} \frac{(d_i^S - m_S)^2}{m_S^2} \quad (4.1)$$

$$f_V = \frac{1}{N_V} \sum_{i=1}^{N_V} \frac{(d_i^V - m_V)^2}{m_V^2} \quad (4.2)$$

$$f_{OAR} = \frac{1}{N_{OAR}} \sum_{i=1}^{N_{OAR}} \frac{\Theta(d_i^{OAR} - D_c^{OAR} m_{OAR})(d_i^{OAR} - D_c^{OAR} m_{OAR})^2}{(D_c^{OAR} m_{OAR})^2} \quad (4.3)$$

$$\Theta(x) = \begin{cases} 1 & x > 0 \\ 1/2 & x = 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases} \quad (4.4)$$

Onde:

- f_S , f_V e f_{OAR} são os valores da variância da dose, respectivamente, na superfície do tumor, no interior do tumor e no interior do órgão ou tecido em risco;
- m_S , m_V e m_{OAR} são os valores médios de dose, respectivamente, na superfície do tumor, interior do tumor e interior do órgão ou tecido em risco;
- N_S , N_V e N_{OAR} são os números de pontos representativos, respectivamente, na superfície do tumor, no interior do tumor e no interior do órgão ou tecido em risco;
- d_i^S , d_i^V e d_i^{OAR} são os valores de dose no i -ésimo ponto representativo, respectivamente, na superfície do tumor, no interior do tumor e no interior do órgão ou tecido em risco;
- D_c^{OAR} é a dose máxima permitida (ou dose crítica) sobre órgãos/tecidos sadios.

As funções anteriores devem ser minimizadas, de forma que, quanto menores forem seus valores, mais uniforme será a distribuição da dose prescrita. Quanto maiores seus

valores forem, maior é o número de pontos com grandes discrepâncias de dose, isto é, a radiação é muito alta em alguns pontos e muito baixa em outros.

Para o cálculo de d_i (d_i^S , d_i^V e d_i^{OAR}), utiliza-se a seguinte equação:

$$d_i = \sum_{j=1}^{N_d} t_j \tilde{d}_{ij} \quad (4.5)$$

Onde:

- N_d é o número total de posições de parada;
- t_j é o tempo de parada da j -ésima posição de parada;
- \tilde{d}_{ij} é a dose liberada no i -ésimo ponto em vista do tempo de parada t_j da j -ésima posição de parada;

Os valores \tilde{d}_{ij} são obtidos pela fórmula:

$$\tilde{d}_{ij} = \frac{S_k}{d_{ij}^2} \quad (4.6)$$

Onde:

- S_k é taxa de radiação da fonte radioativa;
- d_{ij} é a distância existente entre o i -ésimo ponto e a j -ésima posição de parada.

Como as coordenadas geométricas dos pontos representativos e das posições de parada estão em um plano tridimensional, as coordenadas (x, y, z) são consideradas no cálculo da distância. Assim, a distância d_{ij} entre o i -ésimo ponto e a j -ésima posição de parada é dada pela fórmula:

$$d_{ij} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \quad (4.7)$$

Onde (x_i, y_i, z_i) são as coordenadas do i -ésimo ponto representativo e (x_j, y_j, z_j) são as coordenadas da j -ésima posição de parada.

As funções objetivo baseadas em variância também podem ser assim escritas [Lahanas e Baltas, 2003]:

$$f_S = \left[\frac{1}{N_S m_S^2} \sum_{i=1}^{N_S} (d_i^S)^2 \right] - 1 \quad (4.8)$$

$$f_V = \left[\frac{1}{N_V m_V^2} \sum_{i=1}^{N_V} (d_i^V)^2 \right] - 1 \quad (4.9)$$

$$f_{OAR} = \frac{1}{N_{OAR} m_{OAR}^2} \sum_{i=1}^{N_{OAR}} (d_i^{OAR})^2 \quad (4.10)$$

A grande vantagem em se utilizar essas funções está no fato de poder-se reduzir o tempo de cálculo das mesmas utilizando as relações a seguir [Lahanas e Baltas, 2003]:

$$\sum_{i=1}^N (d_i)^2 = \sum_{\alpha=1}^{N_d} x_\alpha^2 g_\alpha \quad (4.11)$$

$$g_\alpha = \sum_{\beta=1}^{N_d} x_\beta^2 D_{\alpha\beta}, \alpha = 1, 2, \dots, N_d \quad (4.12)$$

$$m = \sum_{\alpha=1}^{N_d} x_\alpha^2 \tilde{m}_\alpha \quad (4.13)$$

Onde: ¹

- N é o número de pontos representativos do objeto sob cálculo;
- d_i^2 é o somatório dos quadrados das doses em cada ponto representativo;
- m é o valor médio da dose no objeto;
- x_α^2 é o valor do tempo para a posição de parada α .

Os valores \tilde{m}_α e a matriz $D_{\alpha\beta}$ são obtidos pelas fórmulas a seguir [Lahanas e Baltas, 2003]:

¹A simbologia pode ser modificada para identificar associação a uma estrutura particular acrescentando-se os subscritos S , V e OAR . Assim, N_S é utilizado para indicar o número de pontos representativos na superfície do tumor e toda a simbologia que vier acompanhada do subscrito S é relativa à superfície do tumor.

$$\tilde{m}_\alpha = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \tilde{d}_{i\alpha}, \alpha = 1, \dots, N_d \quad (4.14)$$

$$D_{\alpha\beta} = \sum_{i=1}^N \tilde{d}_{i\alpha} \tilde{d}_{i\beta}, \alpha, \beta = 1, \dots, N_d \quad (4.15)$$

Os valores \tilde{d} são os mesmos descritos na equação 4.6. Por causa da rapidez de cálculo, esta nova forma de cálculo foi utilizada para a avaliação no método L-BFGS.

4.1.2.2 Funções baseadas em DVHs

A viabilidade do problema em questão está ligada à exeqüibilidade prática dos tempos de parada dados pela solução. Neste contexto, uma solução viável não é apenas uma solução estruturalmente bem formada, isto é, para o problema abordado, uma solução bem formada seria aquela que não possui tempos de parada negativos. No entanto, a ausência de tempos negativos não quer dizer que a solução seja viável do ponto de vista prático. Assim, são viáveis apenas as soluções que satisfazem as restrições de dose mínima e máxima, respectivamente, para o tumor e para as regiões normais.

A fim de verificar se uma determinada configuração de tempos de parada satisfaz os níveis de dose clinicamente prescritos, devem ser empregados histogramas de dose-volume (DVH). Os histogramas são calculados por funções que retornam os percentuais de cobertura de certa dose sobre um objeto (tumor ou região normal). Um exemplo de informação fornecida por tais histogramas seria: “20% do tumor está recebendo uma dose de 20 Gy”. A seguir são apresentadas as fórmulas de cálculo dos histogramas de dose-volume:

$$f_L^{PTV} = \frac{1}{N_{PTV}} \sum_{i=1}^{N_{PTV}} \Theta(D_L^V - d_i) \quad (4.16)$$

$$f_H^{PTV} = \frac{1}{N_{PTV}} \sum_{i=1}^{N_{PTV}} \Theta(d_i - D_H^V) \quad (4.17)$$

$$f_{OAR}^j = \frac{1}{N_{OAR}^j} \sum_{i=1}^{N_{OAR}^j} \Theta(d_i - D_{crit}^j) \quad (4.18)$$

Onde:

- f_L^{PTV} é a fração do tumor que está recebendo uma dose inferior a D_L^V , que é a dose mínima prescrita para o tumor;

- f_H^{PTV} é a fração do tumor que está recebendo uma dose superior a D_H^V , que é a dose máxima prescrita para o tumor;
- f_{OAR}^j é a fração do j -ésimo órgão ou tecido em risco que está recebendo uma dose superior a D_{crit}^j , que é a dose máxima prescrita para tal órgão ou tecido.
- N_{PTV} e N_{OAR}^j são, respectivamente, as quantidades de pontos representativos do tumor e do j -ésimo tecido ou órgão em risco;
- d_i e $\Theta(x)$ são, respectivamente, as equações 4.5 e 4.4, previamente apresentadas.

Com a função f_L^{PTV} , pode-se verificar se os limites mínimos de dose estão sendo aplicados ao tumor. A função f_H^{PTV} é utilizada apenas para prevenir doses muito altas sobre a região tumoral. A função f_{OAR}^j é utilizada para determinar qual é a porcentagem do j -ésimo órgão ou tecido em risco com dose além do máximo permitido. É importante observar que essas funções são utilizadas na avaliação feita pelo algoritmo transgenético, diferentemente do que é feito com o método L-BFGS, o qual utiliza funções baseadas em variância. Os valores fixados para D_L^V e D_{crit}^j foram 1 e 0.7, respectivamente [Lahanas et al., 2003b]. Pelo fato do foco deste trabalho priorizar o combate ao tumor e a proteção às regiões normais, não se fez uso da função f_H^{PTV} .

4.2 Obtenção de blocos de montagem

Os blocos de montagem foram obtidos a partir de um banco de informações formado por soluções geradas pelo método L-BFGS. As soluções obtidas pelo método foram selecionadas a partir da população inicial por ele gerada, seguindo os critérios de pareto-dominância, assim, somente as soluções dominantes integram o banco de informações.

4.2.1 Implicações algorítmicas

Como abordado na seção 2.9, o banco de informações deve ser constituído de informações exógenas à população. Portanto, deve existir um mecanismo à parte encarregado de obter tais informações.

O algoritmo descrito neste trabalho emprega um banco de informações com blocos de montagem provenientes da própria população inicial o que pode levantar discussões relativas à sua classificação heurística. Essa diferença na obtenção dos blocos de montagem teoricamente não invalida a tentativa de empregar a metáfora transgenética, pois ocorre a infiltração planejada de informações.

Como o uso de banco de informações com código genético proveniente da própria população dispensa implementações adicionais para gerar tais informações, essa característica pode reclassificar o algoritmo como “transgenético simplificado”. O mecanismo empregado para constituir os blocos de montagem foi a seleção dos indivíduos não dominados da população, os quais foram utilizados com o objetivo de promover diversificação, visando a obtenção de bons resultados.

Uma outra possibilidade de reclassificação seria baseada no algoritmo VEGA (Virus Evolutionary Genetic Algorithm) [Kubota et al., 1996]. O algoritmo VEGA é uma abordagem evolucionária em que o mecanismo de evolução emprega propagação vertical e horizontal. Na propagação vertical são utilizados os mecanismos de seleção, cruzamento e mutação. Essas características são próprias de algoritmos genéticos, havendo também uma população (chamada de população de hospedeiros) sobre a qual esses mecanismos agem. A propagação horizontal emprega uma população de vírus que atua sobre a população hospedeira realizando transdução viral. A transdução viral consiste em selecionar trechos do código genético de indivíduos da população de hospedeiros, copiá-los e transcrevê-los em outros indivíduos dessa mesma população. O pseudo-código do algoritmo é mostrado na figura 4.2.

1	Inicialização
2	Repita
3	Seleção
4	Cruzamento
5	Mutação
6	Infecção Viral
7	Até Critério de parada

Figura 4.2: Pseudo-código do algoritmo VEGA

Conforme pode ser observado na figura 4.2, nas linhas 3, 4 e 5 são realizadas as tarefas de um típico algoritmo genético. Na linha 6 acontece a infecção viral, na qual a população hospedeira é visitada pela população de vírus, a qual age sobre a primeira realizando a transdução viral.

Diante dessas duas possibilidades de classificação do algoritmo descrito neste trabalho, a vertente transgenética mostra-se a mais aplicável, pois a única diferença está na origem dos blocos de montagem. Abordagem VEGA mostra-se menos aplicável pelo fato de apenas agregar a infecção viral aos mesmos mecanismos utilizados nos algoritmos genéticos, sendo que, no algoritmo descrito neste trabalho, tais mecanismos não são utilizados. O algoritmo não poderia ser chamado de “VEGA simplificado”, pois a ausência desses mecanismos elimina completamente a possibilidade de enquadrá-lo como algoritmo genético.

4.3 Geração e avaliação da população inicial

A população inicial foi criada com o uso do método L-BFGS. Utilizou-se uma população de cem indivíduos, onde cada um correspondente a uma solução obtida com uma rodada do método L-BFGS. Foram realizados testes no qual a população era gerada aleatoriamente e o algoritmo conseguiu gerar soluções razoáveis aumentando-se o número de iterações.

As funções de avaliação que foram utilizadas são descritas nas equações 4.8, 4.9 e 4.10. Pelo fato de haver mais de uma função objetivo e o L-BFGS fazer otimização de apenas uma função por vez, foi utilizado o método das somas ponderadas como abordagem de transformação dessas funções em apenas uma.

4.3.1 Vetores de pesos

O método L-BFGS gera apenas uma solução ao fim de cada iteração e como é necessário empregar somas ponderadas para reduzir as várias funções objetivo em apenas uma, para cada solução (ou para cada rodada) deve ser gerado um conjunto de pesos. Como o tamanho da população inicial foi definido em cem indivíduos, foram gerados cem conjuntos de pesos.

Os conjuntos foram obtidos por meio do algoritmo gerador de pesos distribuídos aleatoriamente [Milickovic et al., 2002] apresentado a seguir:

$$\begin{aligned} w_1 &= 1 - \sqrt[M-1]{rand()} \\ w_m &= \left(1 - \sum_{j=1}^{m-1} w_j\right) \left(1 - \sqrt[M-1]{rand()}\right) \\ w_M &= 1 - \sum_{n=1}^{M-1} w_n \end{aligned}$$

Onde:

- w_1 é o primeiro peso;
- w_m é qualquer peso, que não seja o primeiro ou o último;
- w_M é o último peso;
- M é o número de pesos e é equivalente ao número de funções objetivo;

- $rand()$ é uma função que retorna valores uniformemente distribuídos e aleatórios no intervalo $[0, 1]$.

Assim, todos os indivíduos são avaliados segundo uma ponderação aleatória de pesos: $f = f_1w_1 + f_2w_2, \dots, f_Mw_M$.

4.3.2 Derivadas

Derivadas das funções otimizadas [Milickovic et al., 2002]:²

$$\frac{\partial f}{\partial x_k} = \frac{4x_k}{Nm^2} \sum_{i=1}^N d_i \tilde{d}_{ik} - \frac{4x_k \tilde{m}_k}{Nm^3} \sum_{i=1}^N (d_i)^2, k = 1, \dots, N_d \quad (4.19)$$

O método das somas ponderadas foi novamente empregado, só que agora para realizar a redução das derivadas de cada variável utilizando-se os mesmos vetores de pesos previamente empregados na avaliação da população inicial:

$$\frac{\partial f}{\partial x_k} = \frac{\partial f_1}{\partial x_k} w_1 + \frac{\partial f_2}{\partial x_k} w_2 + \dots + \frac{\partial f_M}{\partial x_k} w_M$$

4.3.3 Parâmetros utilizados

Em termos de implementação, o método L-BFGS é implementado por meio de uma rotina à qual deve ser informado um conjunto de parâmetros a fim de ser feita a otimização. Os valores definidos para os parâmetros mais importantes estão descritos na tabela 4.1.

Parâmetro	Descrição	Valor
M	Número de correções	5
EPS	Restrição de parada/precisão	10^{-3}
$XTOL$	Precisão matemática do <i>hardware</i>	$\approx 2.2 \times 10^{-16}$

Tabela 4.1: Definição de valores de parâmetros

Os valores recomendados para o parâmetro M situam-se no intervalo $[3, 7]$, de maneira que valores abaixo de 3 praticamente inviabilizam a otimização (poucas correções) e valores acima de 7 exigem maior tempo de processamento [Liu e Nocedal, 1989]. O parâmetro foi definido em 5 devido à semelhança de soluções

²O cálculo de derivada é comum às equações 4.8, 4.9 e 4.10.

obtidas se fixando-o em 6 ou 7, só que com tempo computacional menor. Para valores abaixo de 5 verificou-se um sensível aumento do desempenho e a qualidade inferior das soluções retornadas.

O parâmetro *EPS* foi fixado em 10^{-3} porque este foi o valor que demonstrou melhor tendência em gerar soluções razoáveis em tempo computacional moderado. Para valores maiores, como 10^{-1} e 10^{-2} as soluções retornadas eram inferiores. Fixando-se importâncias menores, como 10^{-4} e 10^{-5} houve um significativo consumo adicional de tempo de processamento sem melhoras substanciais. Além disso, em várias rodadas o método retornou erro na tentativa de otimização, evento de típica ocorrência quando o conjunto de parâmetros sugere um rigor tal que o método não conseguiu retornar soluções que satisfizessem seus critérios. Valores mais baixos para *EPS* tendem a aumentar este rigor, sendo mais comum a ocorrência desses erros.

4.4 Geração de agentes

Os agentes obtidos a partir do banco de informações têm seus códigos genéticos fragmentados em 30% do tamanho de um cromossomo³. Assim, 30% do código genético dos agentes é utilizado para a manipulação de indivíduos. Em testes realizados, esta proporção foi a que retornou o melhor *trade-off* em termos de tempo de processamento e qualidade de manipulação, já que para valores acima de 30% consomem mais tempo e os resultados são semelhantes. Para valores abaixo de 30% as soluções retornadas possuem qualidade inferior, o que não é interessante, embora o tempo de processamento diminua.

Como todas as soluções do banco de informações são não dominadas, não foi utilizado critério de escolha de qual informação deve ser empregada para manipulação. Assim, foi adotado um procedimento de escolha aleatória uniforme.

Em seguida, é feito o sorteio aleatório dos códigos genéticos contidos em cada fração. Um exemplo desse procedimento é ilustrado a seguir:

Tamanho da informação: 9

Código genético da informação: $[g_1, g_2, g_3, g_4, g_5, g_6, g_7, g_8, g_9]$

Tamanho do agente: $\lceil 9 \times 30\% \rceil = 3$

Fragmentação da informação: $[(g_1, g_2, g_3), (g_4, g_5, g_6), (g_7, g_8, g_9)]$

Sorteio aleatório dos genes (formação do agente): $[(g_2), (g_4), (g_9)]$

³Como o tamanho do cromossomo é igual ao número de fontes radioativas empregadas no tratamento, esse valor muda conforme o caso de teste.

4.5 Manipulação de indivíduos

A manipulação dos indivíduos foi realizada de duas maneiras, sendo que a primeira utiliza o agente proveniente do banco de informações e a segunda é baseada apenas na introdução de perturbações (ruído) no indivíduo a ser manipulado. As estratégias de manipulação são detalhadas a seguir.

4.5.1 Estratégia 1

Tendo-se gerado o agente de manipulação conforme descrito na seção 4.4, o algoritmo tenta manipular cada indivíduo com o código genético do agente da seguinte forma:

1. fracionar o indivíduo a ser manipulado em pedaços idênticos ao do agente;⁴
2. sobrepor os genes do indivíduo pelos genes do agente conforme formação (nas respectivas posições);⁵
3. avaliar o novo indivíduo e caso este seja sensível à manipulação⁶, a manipulação é mantida.

Como pode ser notado, a primeira estratégia de manipulação copia o código genético obtido na geração do agente para o código do indivíduo a ser manipulado. As posições ocupadas pelos genes do agente são mantidas quando esses genes são transferidos para o indivíduo em manipulação.

A manutenção das posições originais dos genes do agente no momento da manipulação mostrou-se mais eficaz que o método inicialmente adotado, o qual sorteava segmentos genéticos do agente de forma aleatória e colocava-os de forma também aleatória no cromossomo manipulado. Os testes realizados durante o desenvolvimento do algoritmo indicaram que os indivíduos manipulados com a manutenção das posições dos genes tendem a ser menos imunes ao ataque do agente de manipulação.

Foram tentadas ainda outras formas de manipulação que não obtiveram o mesmo êxito. Em linhas gerais, foi observado que as melhores formas de manipulação tendem a introduzir mudanças mais sutis nos indivíduos, melhorando-os incrementalmente através de pequenas modificações. Por outro lado, modificações praticamente insignificantes tendem a não surtir efeito, sendo necessárias muitas tentativas até que se consiga

⁴O procedimento de fracionamento aqui empregado é idêntico ao descrito no exemplo da seção 4.4.

⁵Os genes que compõem o agente conservam suas posições quando são copiados para o cromossomo em manipulação.

⁶Os detalhes são apresentados logo adiante, na seção 4.6

melhorar o indivíduo. Assim, a estratégia adotada foi a que melhor se comportou para manipulação.

4.5.2 Estratégia 2

Um comportamento apresentado pelo algoritmo com relação à estratégia 1 foi a significativa diminuição do número de manipulações que obtinham êxito ao longo das iterações. Foram feitas várias mudanças na estratégia a fim de evitar este evento indesejável, todas sem o êxito esperado. Depois de algumas observações, percebeu-se que este comportamento era devido ao próprio universo combinacional dos valores discretos (tempos de parada) em exame.

Passado um grande número de iterações, o algoritmo já terá examinado um bom número de combinações de tempos de parada mesclando-se os valores contidos nos indivíduos da população e os que são provenientes do código genético dos agentes. A cada iteração, torna-se cada vez mais difícil a ocorrência de manipulações que consigam melhorar os indivíduos. Isto porque os valores dos tempos de parada são sempre os mesmos (agentes e população) e a combinação dos mesmos já foi amplamente testada, chegando-se a uma espécie de “pseudo-saturação combinacional”⁷ que dificulta a obtenção de indivíduos melhores.

A ocorrência dessa “pseudo-saturação” não significa que não seja possível encontrar soluções melhores se o procedimento continuar, até mesmo porque, de forma proposital, não são examinadas todas as possíveis combinações. No entanto, não é interessante que o algoritmo “desperdice” tantas iterações fazendo tentativas de manipulação que terminam sem êxito. Desta forma, foi necessário criar uma segunda estratégia de manipulação que pudesse amenizar este problema de estagnação.

Esta segunda estratégia só é utilizada caso uma tentativa de manipulação por meio da primeira estratégia tenha falhado, isto é, não tenha conseguido melhorar o indivíduo alvejado. A estratégia consiste em:

1. fracionar o indivíduo a ser manipulado em pedaços idênticos ao do agente;⁸
2. sobrepor os genes do indivíduo por perturbações;
3. avaliar o novo indivíduo e caso este seja sensível à manipulação⁹, a manipulação é mantida.

⁷Não se pode afirmar que houve, de fato, um esgotamento das possíveis combinações que podem ser obtidas com os valores examinados. No entanto, não é interessante para a execução do algoritmo examinar todo o universo combinacional dos valores discretos que podem compor uma solução.

⁸O procedimento de fracionamento aqui empregado é idêntico ao descrito no exemplo da seção 4.4.

⁹Os detalhes são apresentados na seção 4.6

As perturbações podem ser um incremento ou decremento do valor discreto que compõe o gene. A escolha entre uma ou outra é feita uniformemente, com uma probabilidade de 50% para cada uma. Um número aleatório escolhido uniformemente no intervalo $[1, 4]$ é utilizado para incrementar ou decrementar o valor do gene. Como os genes não podem assumir valores negativos, caso o decremento seja a forma de perturbação escolhida, é feita uma verificação para evitar a negatividade.

Com a utilização dessa segunda estratégia, obteve-se uma maior eficácia na manipulação de indivíduos. Além de atrasar a ocorrência de estagnação, houve melhora na qualidade dos ataques dos agentes para aquelas tentativas que falhavam com a primeira estratégia. Assim, iterações que anteriormente terminavam em falha puderam ser aproveitadas fazendo-se mais uma tentativa de manipulação por meio da segunda estratégia.

A primeira estratégia é a mais básica e continua mais efetiva. A segunda cuida para a introdução de ruído na população, a fim de que a carga genética da mesma não se restrinja apenas na combinação dos próprios genes e dos genes advindos dos agentes. Desta forma, a segunda estratégia abre novas perspectivas de combinação.

4.6 Processo imunológico

O agente de manipulação adotado foi a partícula genética móvel (PGM). Deste modo, o processo imunológico utilizado é relativo à própria forma de ação desse agente, no qual o indivíduo candidato à manipulação só é imune ao processo caso a ação do agente não melhore sua aptidão.

Para verificar se o indivíduo manipulado pela PGM é mais apto que o original foram utilizadas as funções objetivo baseadas em DVH, abordadas na subseção 4.1.2.2. As funções objetivo são recalculadas para o indivíduo em manipulação e caso haja melhora, isto é, se a manipulação introduzida for capaz de diminuir o custo de qualquer uma daquelas funções com relação aos custos do indivíduo original (pareto-dominância), a manipulação é aceita e o indivíduo manipulado substitui o lugar do original na população.

Embora o emprego da relação de pareto-dominância para verificação de melhoria seja perfeitamente aplicável, uma vez que o problema é multiobjetivo, nem sempre é fácil satisfazer seus critérios. Isto é, dada uma solução A , com suas funções objetivo $f_1^A, f_2^A, \dots, f_n^A$, nem sempre é fácil encontrar uma solução B tal que $f_1^B \leq f_1^A, f_2^B \leq f_2^A, \dots, f_n^B \leq f_n^A$, sendo que, em pelo menos um caso, uma das funções de B deve ter valor inferior à respectiva função de A . Objetivando a flexibilização desse critério, no

algoritmo também foram consideradas como soluções “melhores” aquelas que melhorassem os valores das funções admitindo-se a piora de, no máximo, uma das funções. Assim, caso uma solução não seja não dominada, como diz a regra, é aplicado este critério.

Toda vez que um indivíduo é manipulado com êxito, também é verificado se esse novo indivíduo resultante da manipulação é melhor (idem anterior) que a informação que o manipulou. Caso seja, essa informação é sobreposta por tal indivíduo no banco de informações, realimentando este último. A flexibilização da relação de pareto-dominância resulta em mais manipulações com êxito e mais substituições no banco de informações, além de uma maior rotatividade de soluções.

4.7 Experimentos

Foram submetidos ao algoritmo dez casos de testes. O algoritmo foi executado sobre o sistema operacional Slackware Linux 10.2 em um total de 500 iterações. O procedimento de execução foi repetido por 15 rodadas para cada caso. Os resultados considerados aceitáveis são aqueles que respeitaram uma fração limite de 30% de *underdose* e *overdose* para o tumor e órgãos/tecidos sadios, respectivamente [Lahanas et al., 2003b], [Lahanas et al., 2004]. Assim, com este ponto de corte de 30%, é garantido que pelo menos 70% dos pontos representativos das estruturas anatômicas afetadas estão respeitando os limites mínimo (no caso do tumor) e máximo (no caso das estruturas sadias) de dose. As informações referentes aos casos são apresentadas na tabela 4.2.

A avaliação das soluções utilizou as mesmas funções objetivo empregadas na avaliação de indivíduos, apresentadas na subseção 4.1.2.2.

Caso	Posições de parada	Estruturas	Pontos
1	154	corpo e tumor	1022
2	94	corpo, tumor e medula espinhal	1560
3	272	corpo, tumor e pulmão	1555
4	15	corpo, tumor e cérebro	1536
5	95	corpo e tumor	1006
6	47	corpo, tumor, uretra e reto	2130
7	30	corpo, tumor e uretra	1662
8	108	corpo, tumor, uretra, bexiga e reto	2574
9	230	corpo, tumor, reto, uretra e bexiga	2566
10	125	corpo, tumor, uretra, reto e bexiga	2589

Tabela 4.2: Informações sobre os casos de testes.

Os resultados quantitativos referentes a cada caso estão detalhados nas seções seguintes em forma de gráficos. São apresentados os seguintes dados:

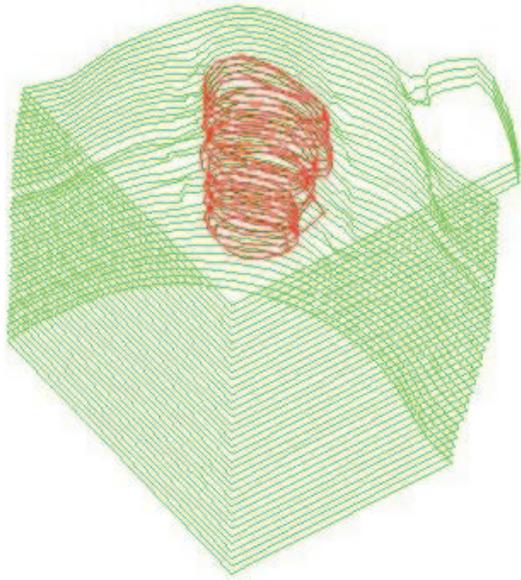
- Tempo: tempo de processamento gasto pelo algoritmo em cada uma das 15 rodadas;
- Soluções inviáveis: média de soluções inviáveis por iteração;
- Soluções viáveis: média de soluções viáveis geradas em cada iteração pelas estratégias 1 e 2;
- Soluções não dominadas:
 - média de soluções não dominadas por iteração do algoritmo;
 - valores (soluções não dominadas obtidas nas 15 rodadas).

Nos gráficos que apresentam média, o valor desta foi calculada considerando a média aritmética dos valores obtidos nas 15 rodadas para cada caso nas respectivas iterações. Exemplo: a média de soluções não dominadas na iteração 1 é obtida pela média aritmética do número de soluções não dominadas da iteração 1 em cada uma das 15 rodadas, procedimento este que é repetido para as demais iterações.

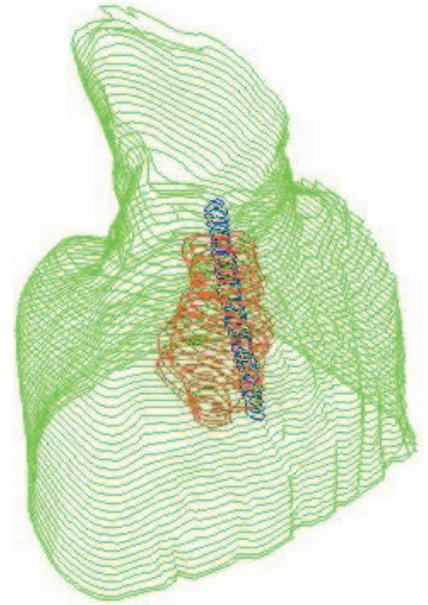
4.7.1 Imagens dos casos de teste

As imagens são formadas pelos contornos das estruturas anatômicas. Estruturas em verde representam o corpo; as em vermelho, o tumor; as estruturas nas demais cores são órgãos/tecidos sadios. Algumas imagens apresentam contornos que lembram ângulos retos, fato provocado pela utilização de pontos representativos em quantidade insuficiente para uma melhor visualização.

Com menos pontos, o desenho das estruturas é menos fiel à sua aparência real. Além disso, alguns desses pontos estão localizados em coordenadas extremas, de forma que, quando conectados uns aos outros pelo *software* de renderização, dão aparência de arestas em ângulos retos.

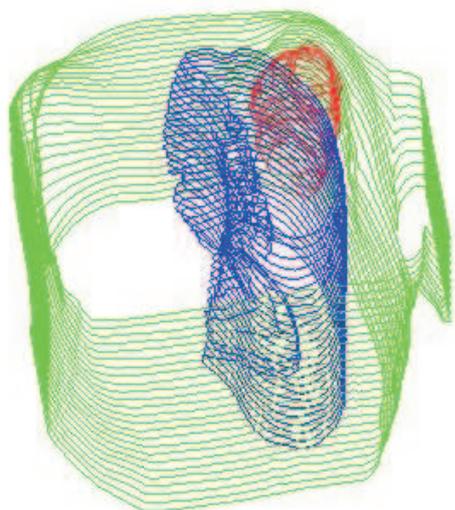


(a) Caso 1

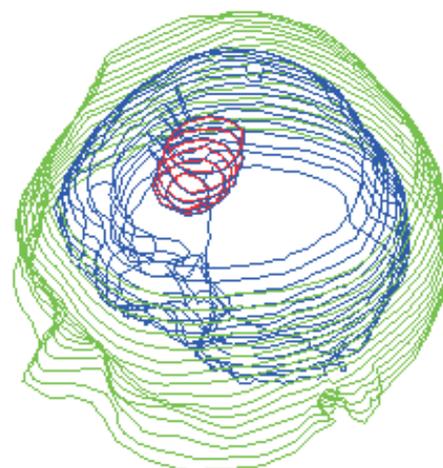


(b) Caso 2

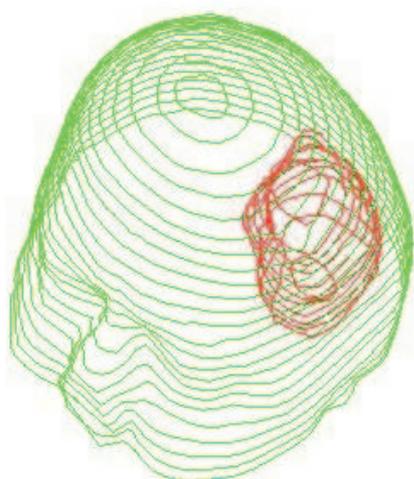
Figura 4.3: Imagens dos casos 1 e 2



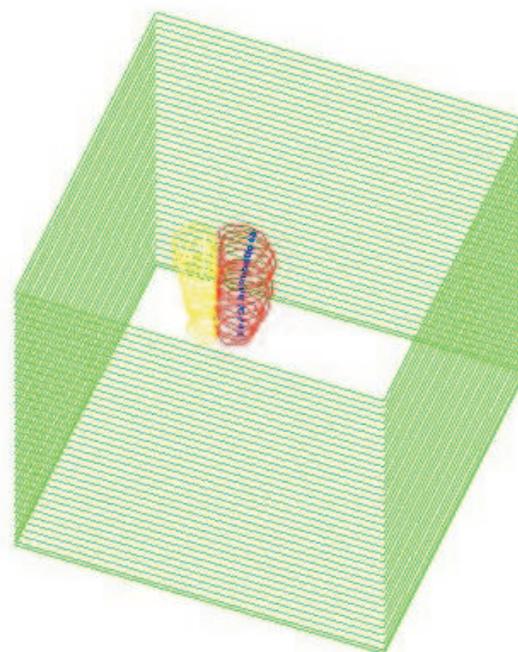
(a) Caso 3



(b) Caso 4

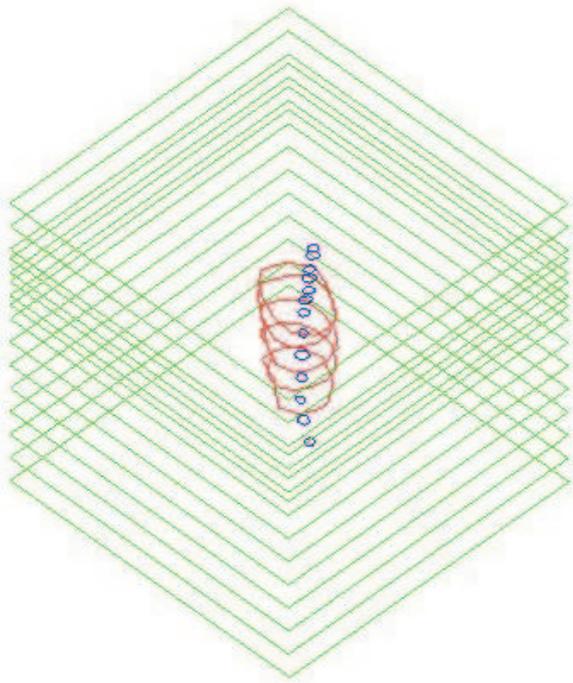


(c) Caso 5

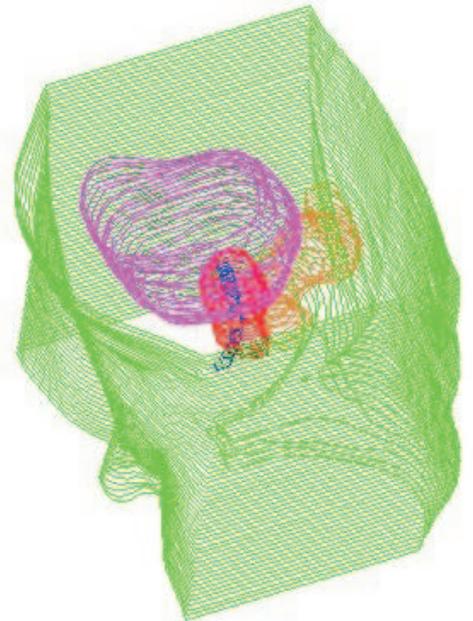


(d) Caso 6

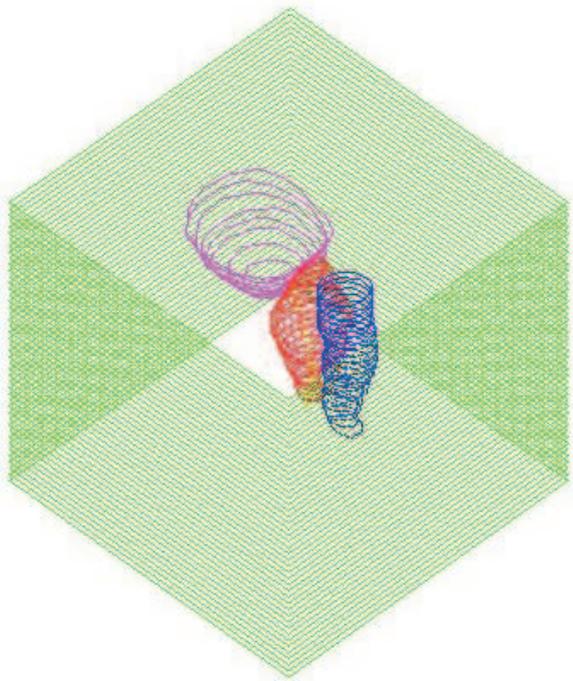
Figura 4.4: Imagens dos casos 3,4,5 e 6



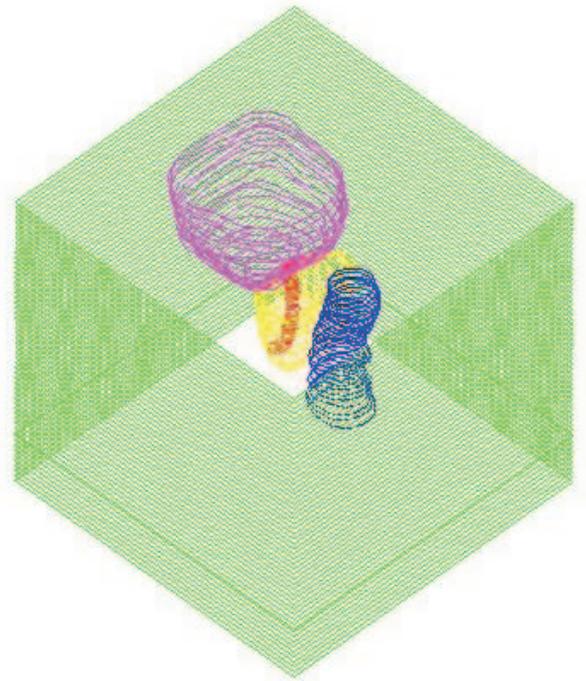
(a) Caso 7



(b) Caso 8



(c) Caso 9



(d) Caso 10

Figura 4.5: Imagens dos casos 7,8,9 e 10

4.7.2 Tempo

Em todos os gráficos pode ser notada a oscilação do tempo de processamento ao longo das 15 rodadas. Esta oscilação é devida à própria natureza estocástica do algoritmo, mais especificamente, por causa do número de ataques com êxito em cada rodada. As rodadas que consumiram mais tempo também produziram um número maior de indivíduos manipulados que as rodadas que gastaram menos tempo. Os casos 1, 4, 5 e 7 foram os que apresentaram maiores oscilações de tempo (figuras 4.6, 4.9, 4.10 e 4.12). Os demais casos, a saber, 2, 3, 6, 8, 9 e 10 (figuras 4.7, 4.8, 4.11, 4.13, 4.14 e 4.15) apresentaram tempos mais estáveis, com menos oscilações.

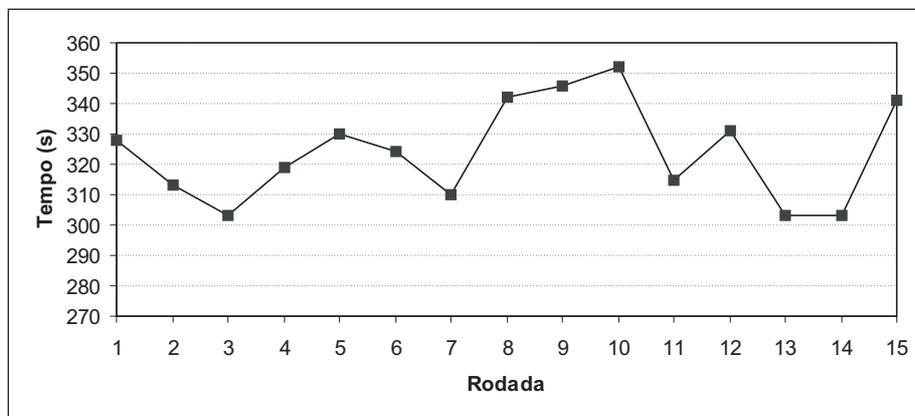


Figura 4.6: Tempo - caso 1

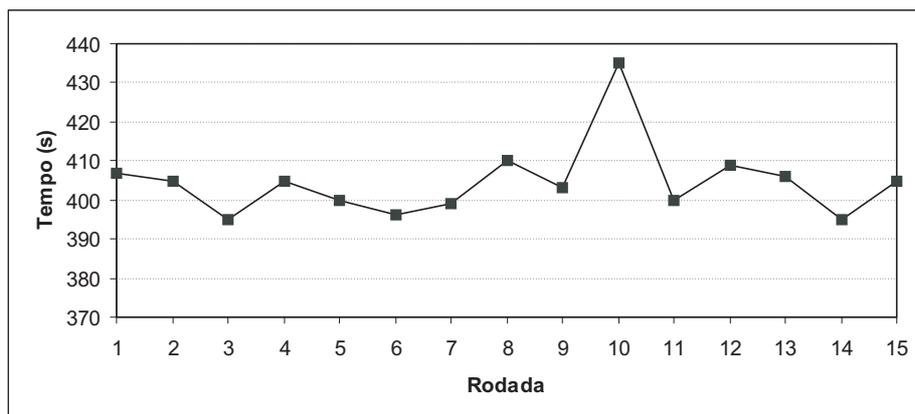


Figura 4.7: Tempo - caso 2

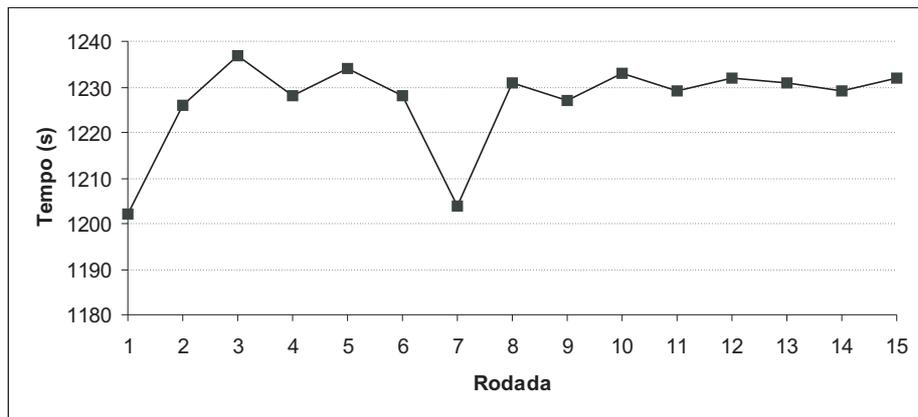


Figura 4.8: Tempo - caso 3

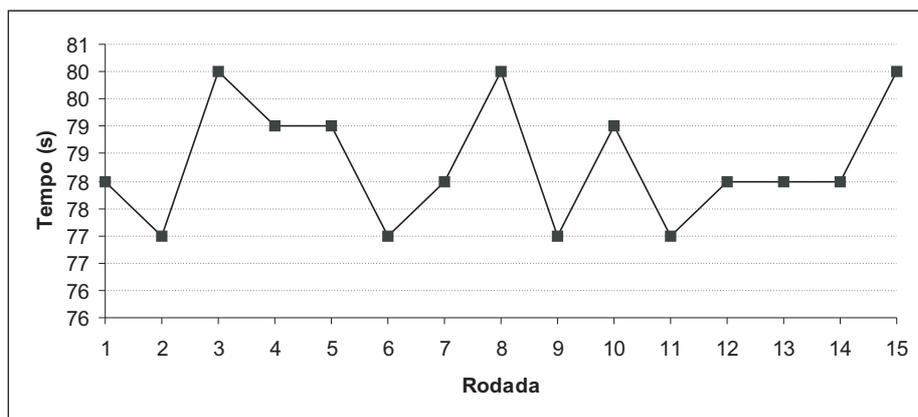


Figura 4.9: Tempo - caso 4

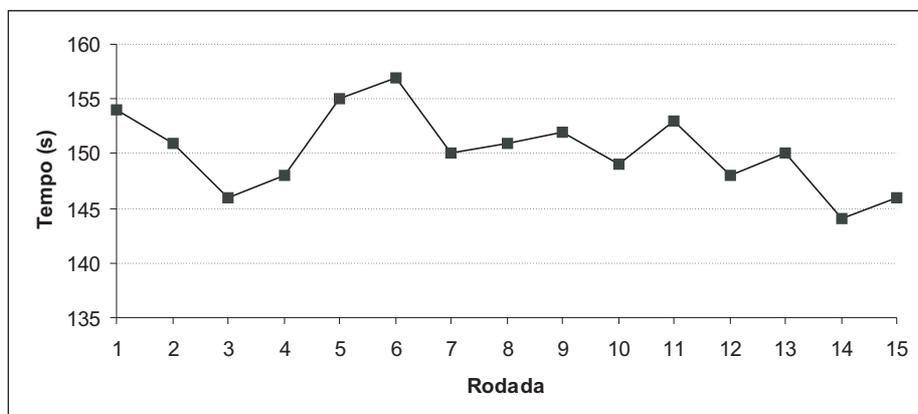


Figura 4.10: Tempo - caso 5

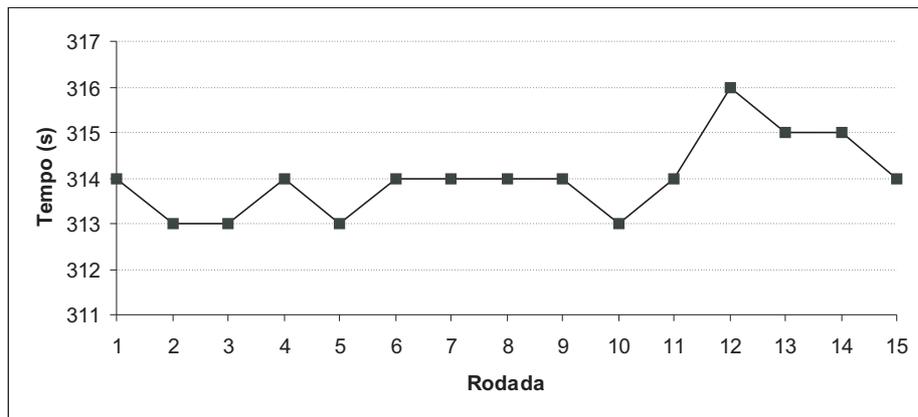


Figura 4.11: Tempo - caso 6

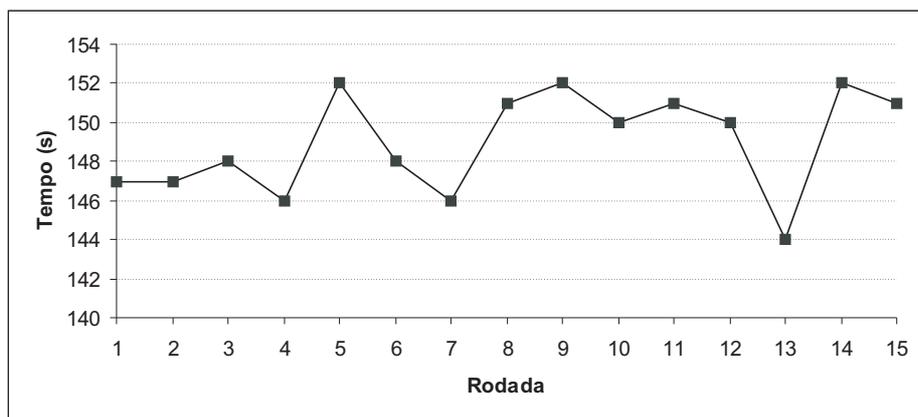


Figura 4.12: Tempo - caso 7

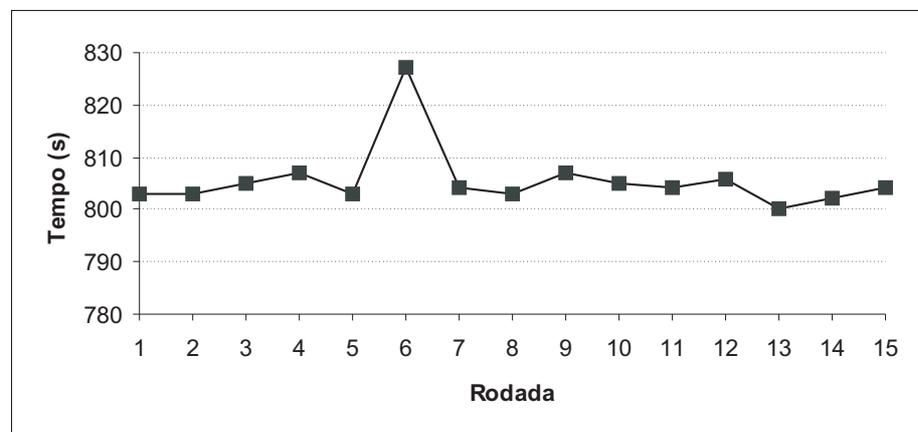


Figura 4.13: Tempo - caso 8

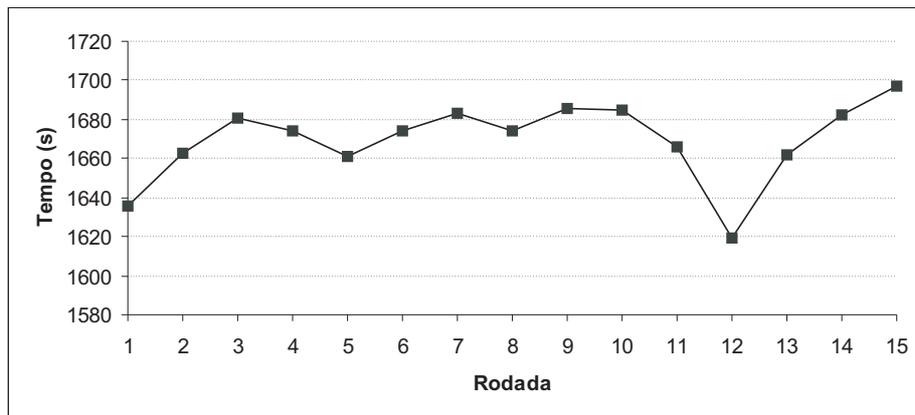


Figura 4.14: Tempo - caso 9

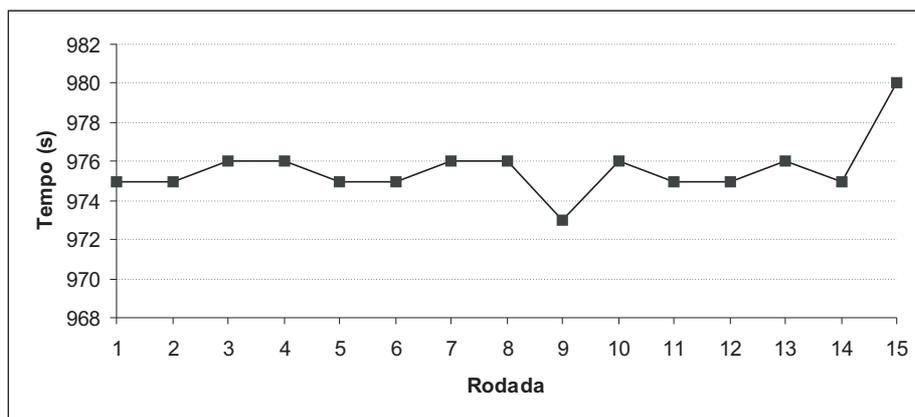


Figura 4.15: Tempo - caso 10

Caso	Melhor	Pior	Média
1	303	352	324
2	395	435	405
3	1202	1237	1227
4	77	80	78
5	144	157	150
6	313	316	314
7	144	152	149
8	800	827	806
9	1619	1697	1670
10	973	980	976

Tabela 4.3: Tabela-resumo com melhor, pior e média de tempo para cada caso

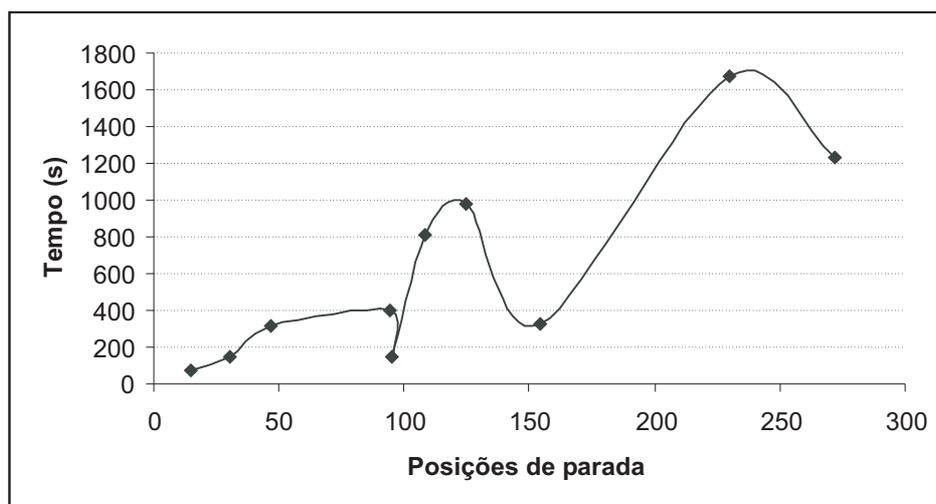


Figura 4.16: Tempo em função das posições de parada

A figura 4.16 apresenta o tempo médio gasto na resolução dos casos em função do número de posições de parada, dados obtidos cruzando-se as tabelas 4.2 e 4.3. Pode ser notada certa ascendência do gráfico à medida que aumenta o número de posições de parada, contudo, o gráfico apresenta declives quando os valores de posições de parada são 95, 154 e 272.

Os declives são explicados pela diferença no número de estruturas anatômicas consideradas em cada caso, o qual ou não foi constante ou não teve o mesmo crescimento do número de posições de parada. Observando as duas tabelas anteriores, no primeiro declive, entre os valores 94 (caso 2) e 95 (caso 5), nota-se que o primeiro caso considera três estruturas anatômicas, enquanto o segundo considera duas. No segundo declive, entre os valores 125 (caso 10) e 154 (caso 1), o primeiro caso possui cinco estruturas e o segundo possui duas. No último declive, entre os valores 230 (caso 9) e 272 (caso 3), no primeiro caso há cinco estruturas e no segundo há três. Portanto, foi observada a interferência do número de estruturas no tempo de processamento, diminuindo-o mesmo quando o número de posições de parada aumenta.

4.7.3 Soluções inviáveis

Nos gráficos dos casos de 1 a 5 (figuras 4.17, 4.18, 4.19), 4.20 e 4.21) pode ser observada a redução do número de soluções inviáveis antes mesmo da centésima iteração. Daí em diante o algoritmo já consegue gerar soluções viáveis, sempre reduzindo o número de inviáveis. Exceto no caso 3, todas as soluções encontradas eram viáveis até o término das 500 iterações.

Já os casos de 6 a 10 possuem o mesmo gráfico (figura 4.22), pois o algoritmo não conseguiu encontrar soluções viáveis para esses casos.

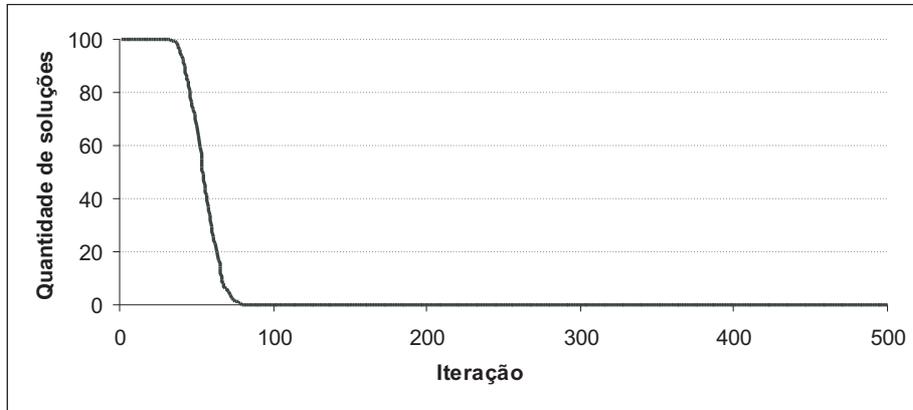


Figura 4.17: Média de soluções inviáveis por iteração - caso 1

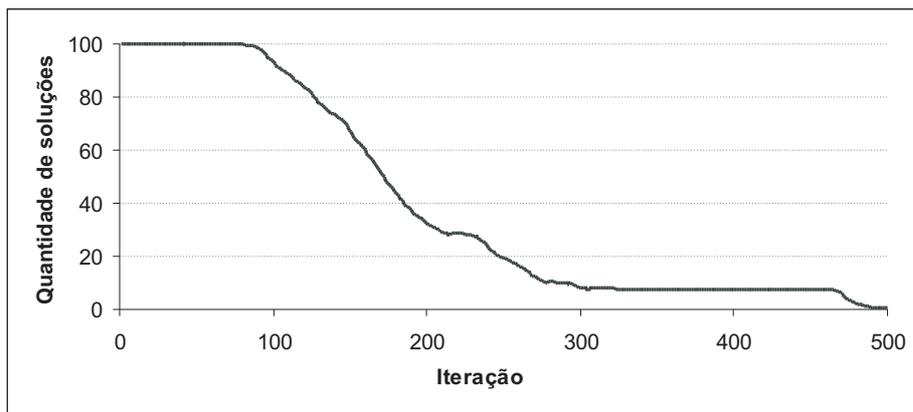


Figura 4.18: Média de soluções inviáveis por iteração - caso 2

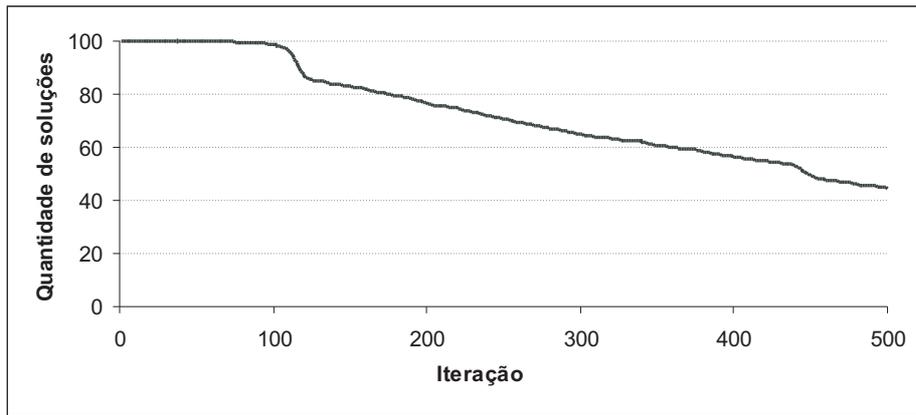


Figura 4.19: Média de soluções inviáveis por iteração - caso 3

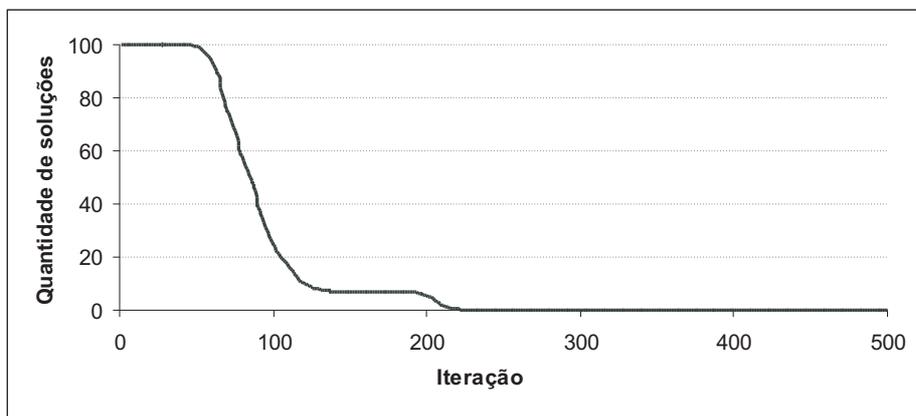


Figura 4.20: Média de soluções inviáveis por iteração - caso 4

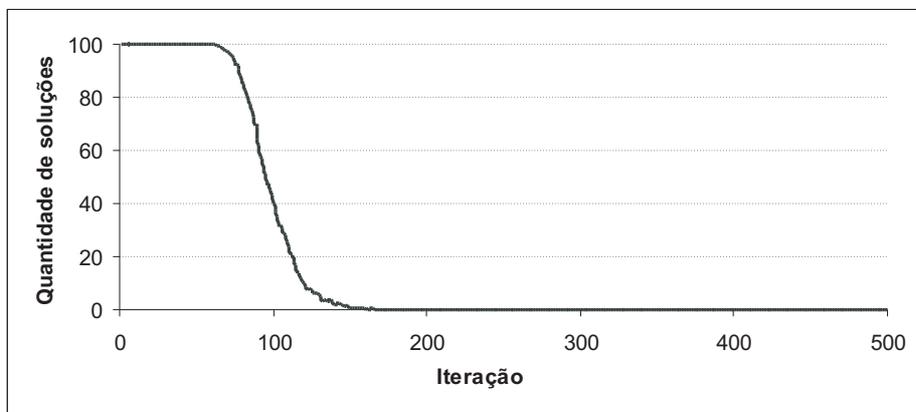


Figura 4.21: Média de soluções inviáveis por iteração - caso 5

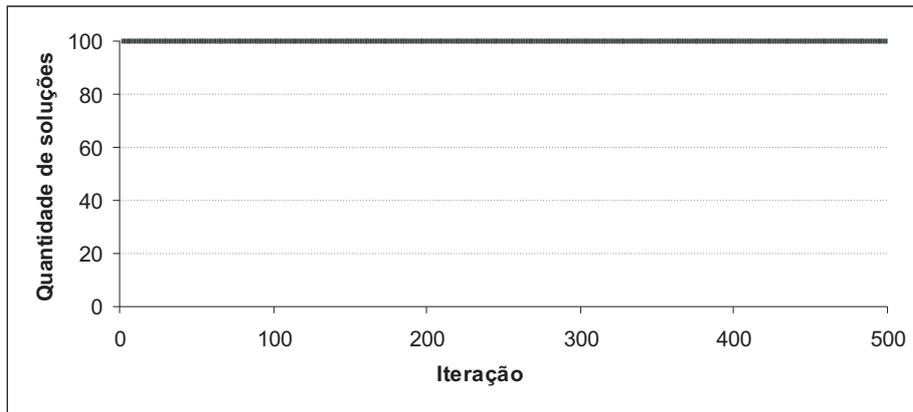


Figura 4.22: Média de soluções inviáveis por iteração - casos 6, 7, 8, 9 e 10

4.7.4 Soluções viáveis

Nesta seção são apresentados os gráficos com o número médio de soluções viáveis geradas (via manipulação) pelas estratégias 1 e 2 em cada iteração. Nos casos de 6 a 10 (figura 4.28), nos quais o algoritmo não conseguiu produzir soluções viáveis, o gráfico manteve-se idêntico para todos. Nos casos de 1 a 5 (figuras 4.23, 4.24, 4.25, 4.26 e 4.27), para os quais foi possível obter soluções viáveis, a estratégia 1 se mostrou superior à estratégia 2. Este desempenho deve-se ao fato de que somente a estratégia 1 utiliza o banco de informações para a manipulação dos indivíduos. Além disso, a estratégia 2 é aplicada apenas se a tentativa de manipulação com a estratégia 1 falhar, portanto, esta última tem preferência. Outro fator é o suporte que a segunda estratégia dá à primeira, uma vez que um indivíduo manipulado pela segunda estratégia pode vir a integrar o banco de informações e, conseqüentemente, o mesmo poderá ser utilizado pela primeira estratégia nas iterações seguintes.

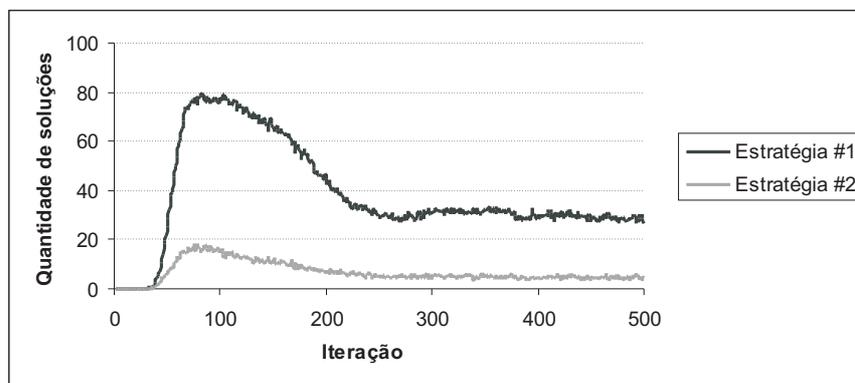


Figura 4.23: Média de soluções viáveis - caso 1

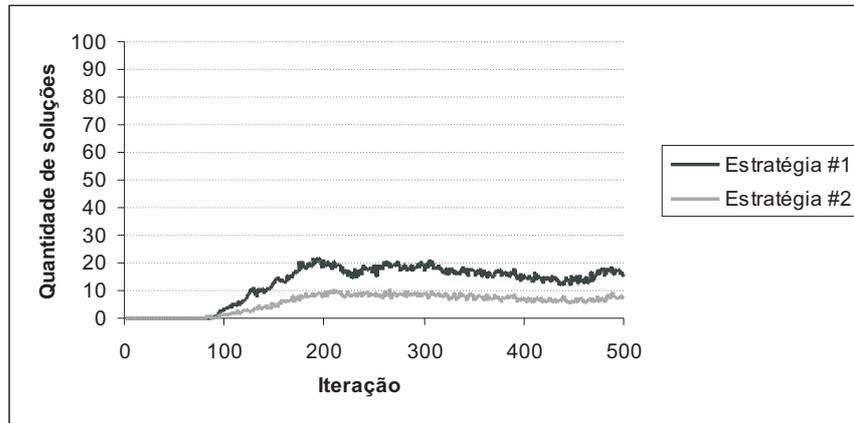


Figura 4.24: Média de soluções viáveis - caso 2

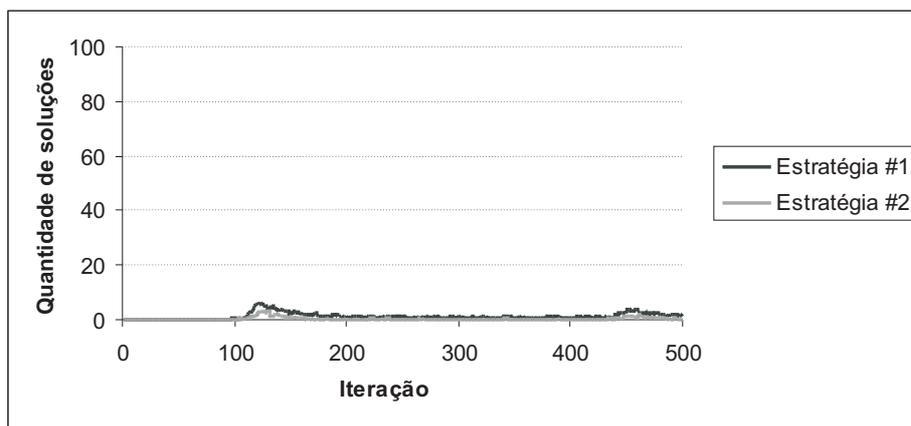


Figura 4.25: Média de soluções viáveis - caso 3

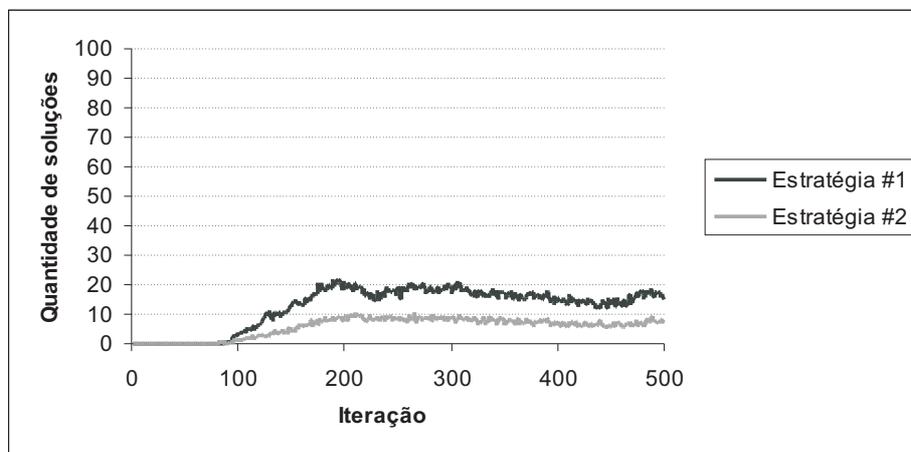


Figura 4.26: Média de soluções viáveis - caso 4

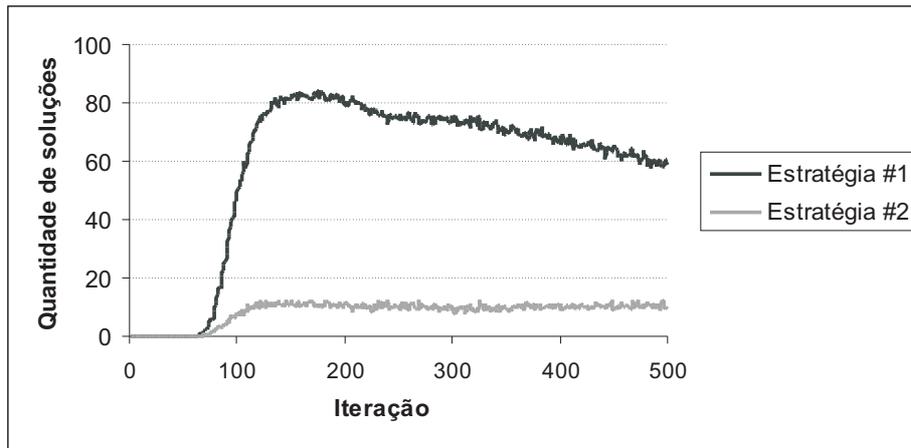


Figura 4.27: Média de soluções viáveis - caso 5

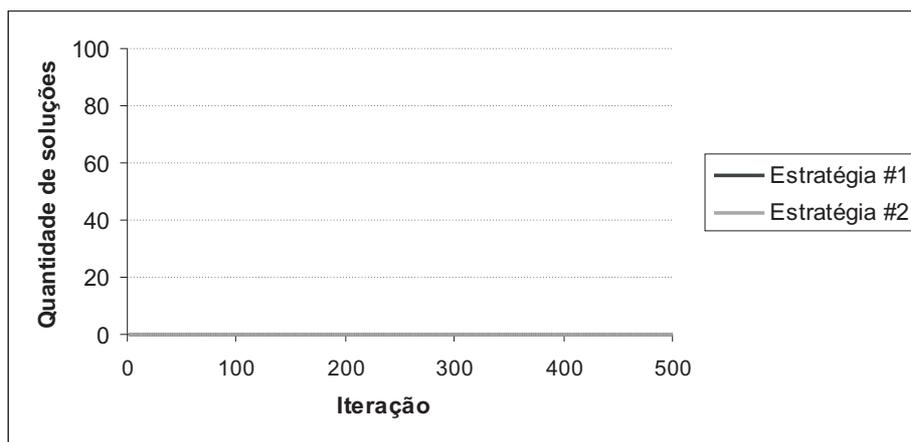


Figura 4.28: Média de soluções viáveis - casos 6, 7, 8, 9 e 10

4.7.5 Soluções não dominadas - média por iteração

Os gráficos mostrados nesta seção apresentam a quantidade média de soluções não dominadas por iteração. Os valores foram calculados considerando as relações de dominância apenas entre as soluções da respectiva iteração. Desta forma, a média de soluções não dominadas por iteração não necessariamente tem relacionamento direto com o número de soluções não dominadas globais (colhidas nas 15 rodadas), porque a obtenção das mesmas considera as relações de dominância entre as soluções obtidas ao término de cada rodada. Se for observado, por exemplo, o gráfico da figura 4.29, pode-se perceber que o número médio de soluções não dominadas obtido para o caso 1 na última iteração é por volta de 40. No entanto, verificando as relações de dominância

entre todas essas soluções de cada rodada, vê-se que o número global de soluções não dominadas é menor, conforme pode ser observado no gráfico da figura 4.39.

Um outro fator que contribui para tal situação é a repetição de soluções, pois havendo um grande número de soluções não dominadas repetidas em uma dada rodada, estas podem tornar-se dominadas quando forem verificadas as relações de dominância entre as demais rodadas. Além disso, soluções repetidas que integram o conjunto global de soluções não dominadas são “eliminadas” nos gráficos mostrados na seção 4.7.6, pois as coordenadas gráficas das mesmas são idênticas e, portanto, ficam visualmente sobrepostas.

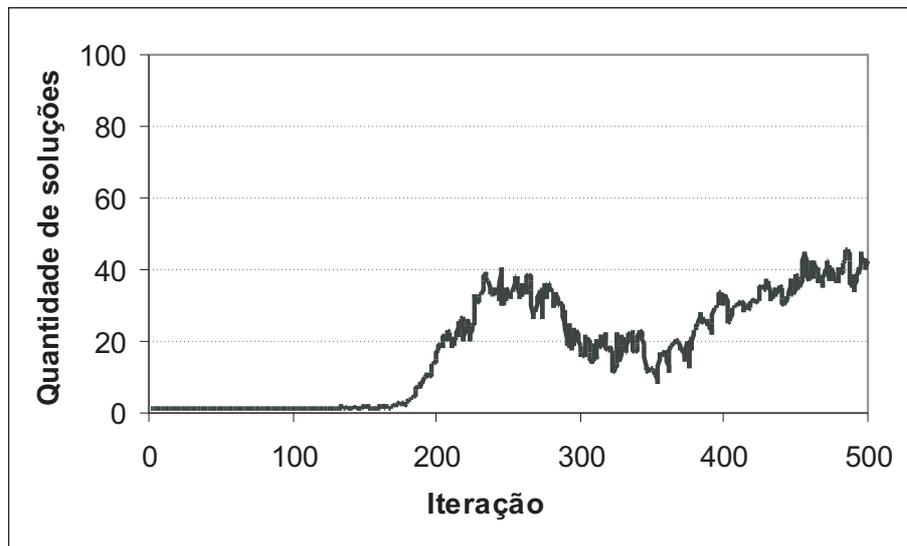


Figura 4.29: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 1

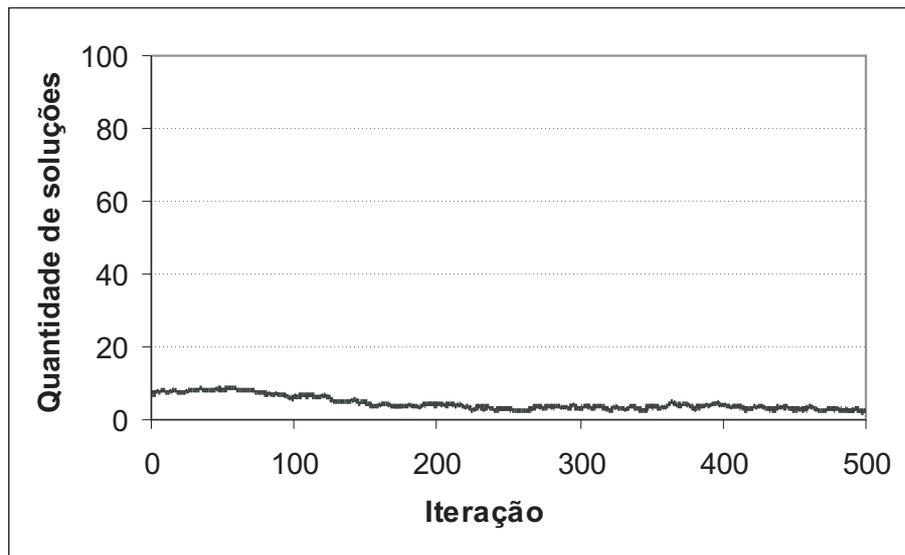


Figura 4.30: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 2

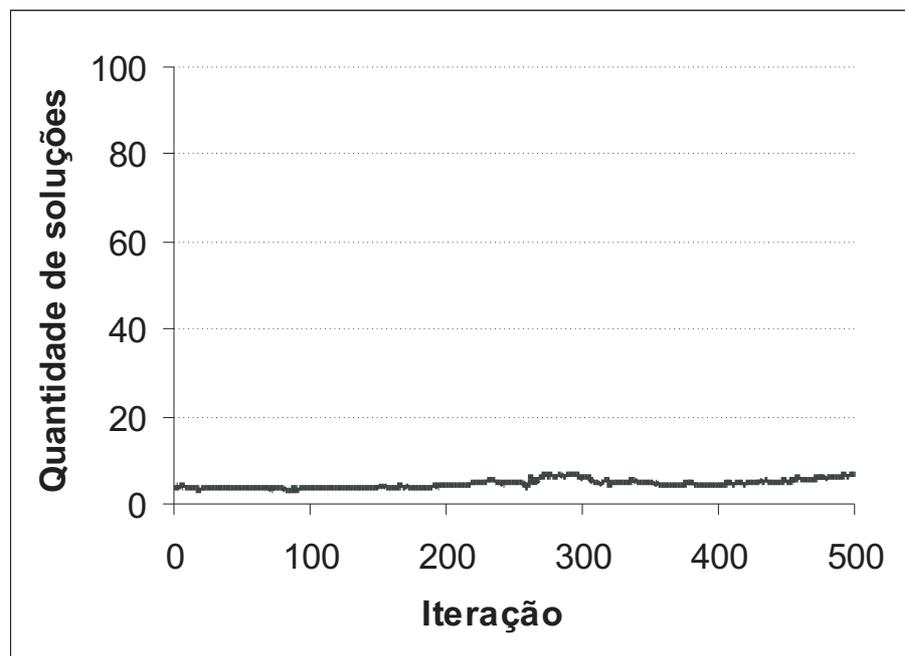


Figura 4.31: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 3

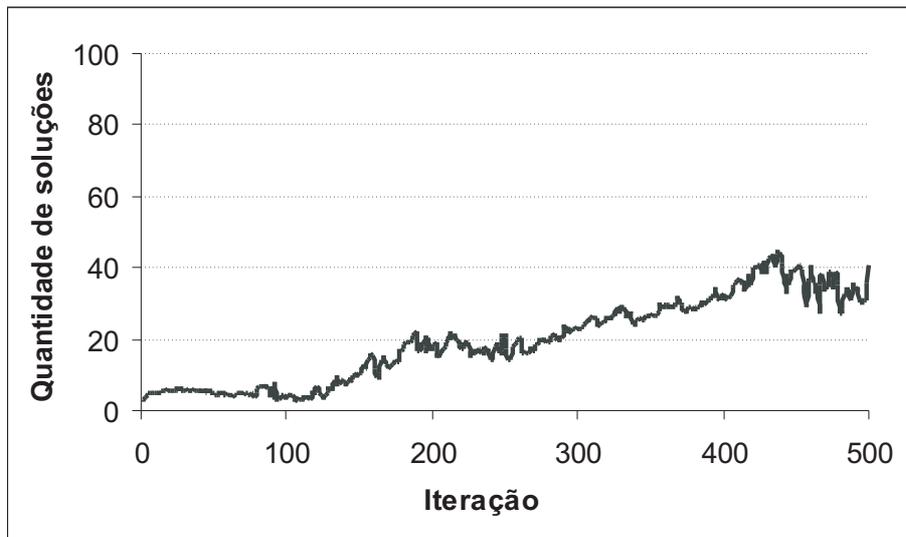


Figura 4.32: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 4

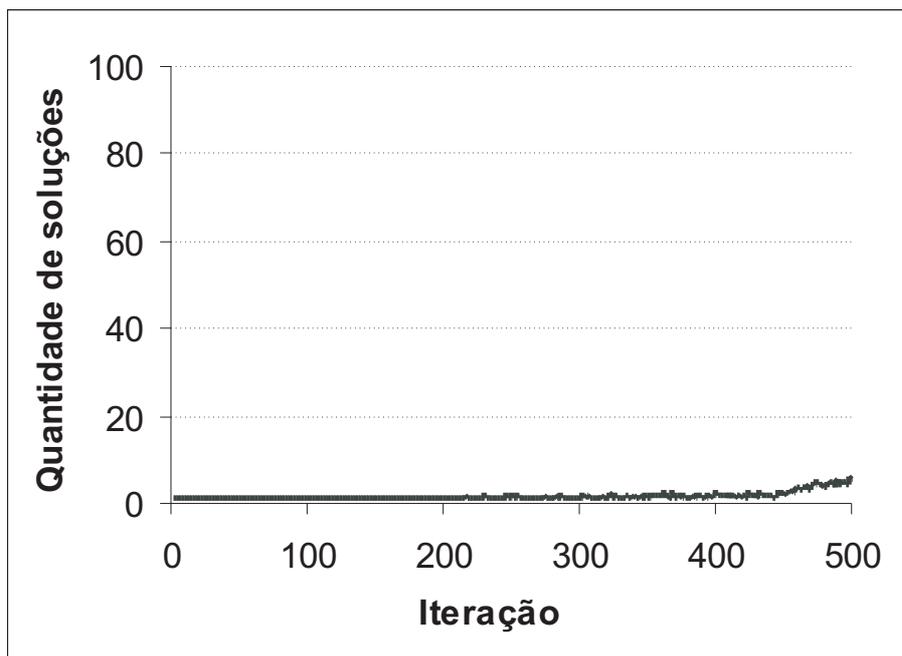


Figura 4.33: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 5

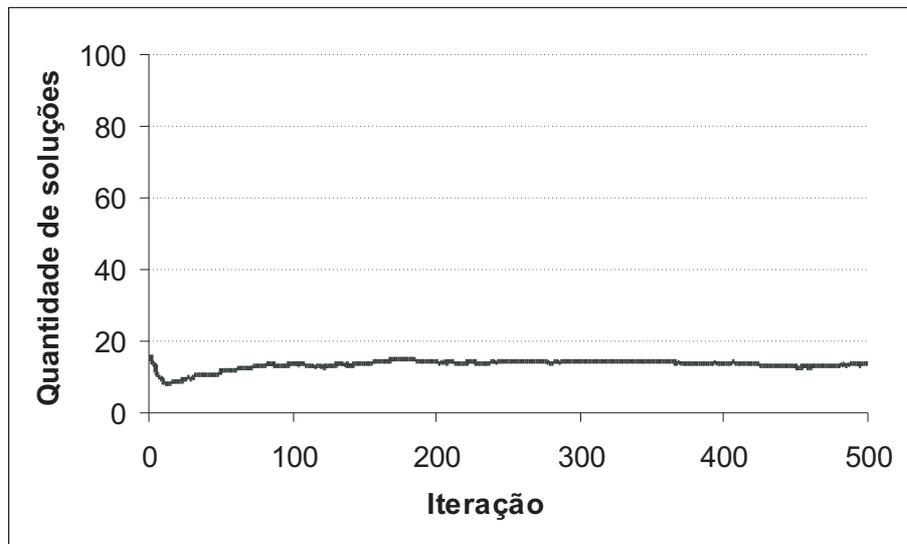


Figura 4.34: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 6

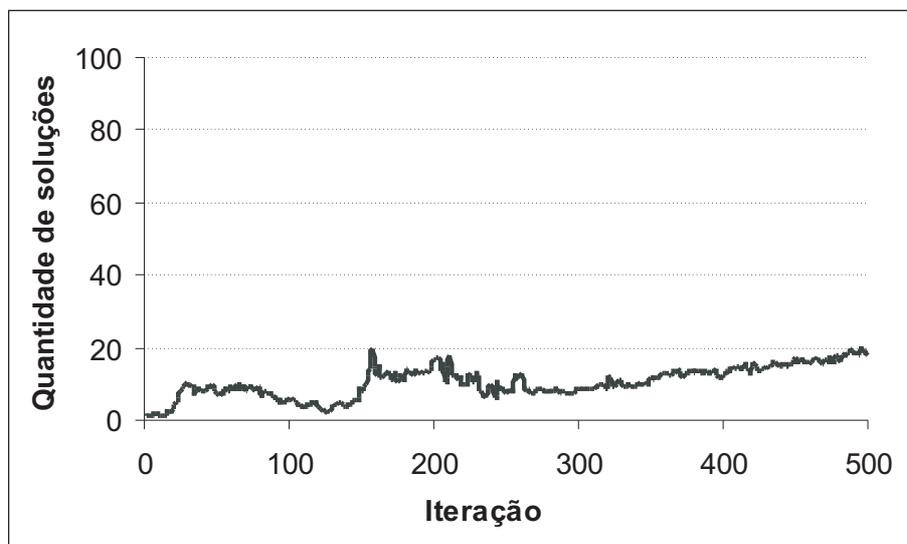


Figura 4.35: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 7

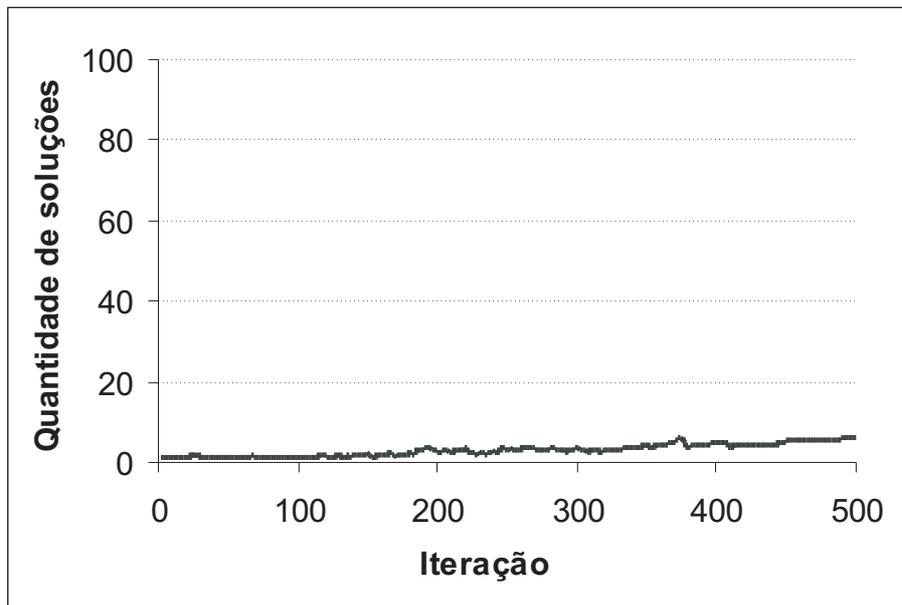


Figura 4.36: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 8

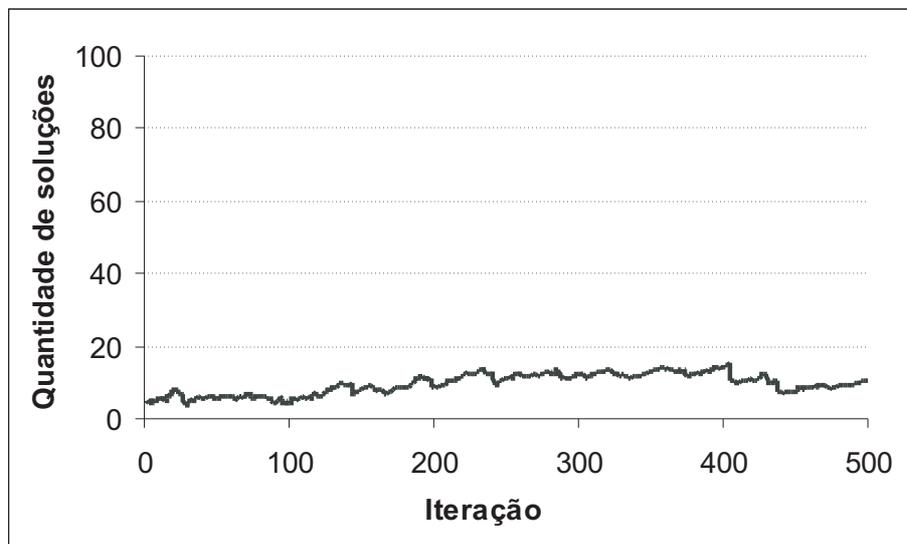


Figura 4.37: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 9

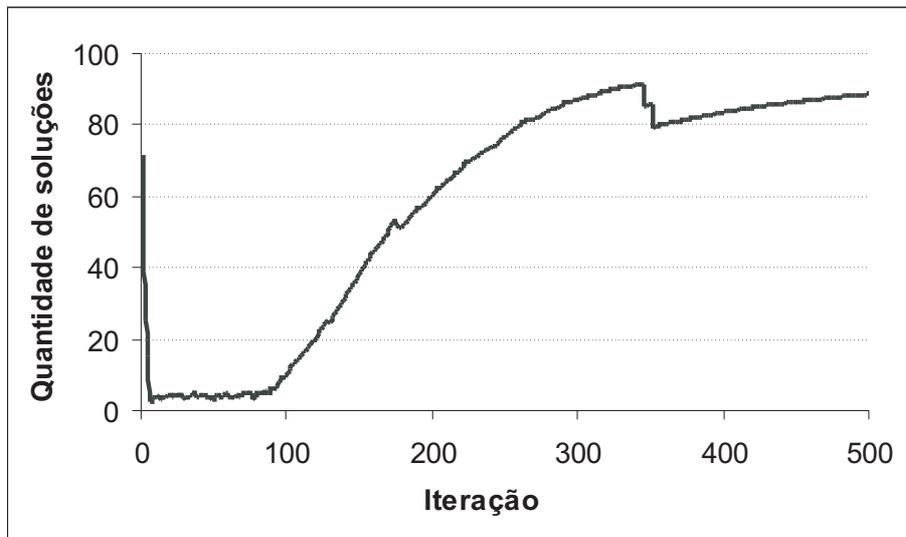


Figura 4.38: Média de soluções não dominadas por iteração - caso 10

4.7.6 Valores das soluções não dominadas

Os gráficos com os valores das soluções não dominadas foram organizados de forma a comparar as frações do tumor e dos órgãos/tecidos saudáveis com doses abaixo e acima do prescrito, respectivamente. Todos os gráficos apresentam uma região delimitada no canto inferior esquerdo, o qual simboliza o ponto de corte. Assim, os pontos gráficos correspondentes às soluções viáveis devem estar no interior dessa região.

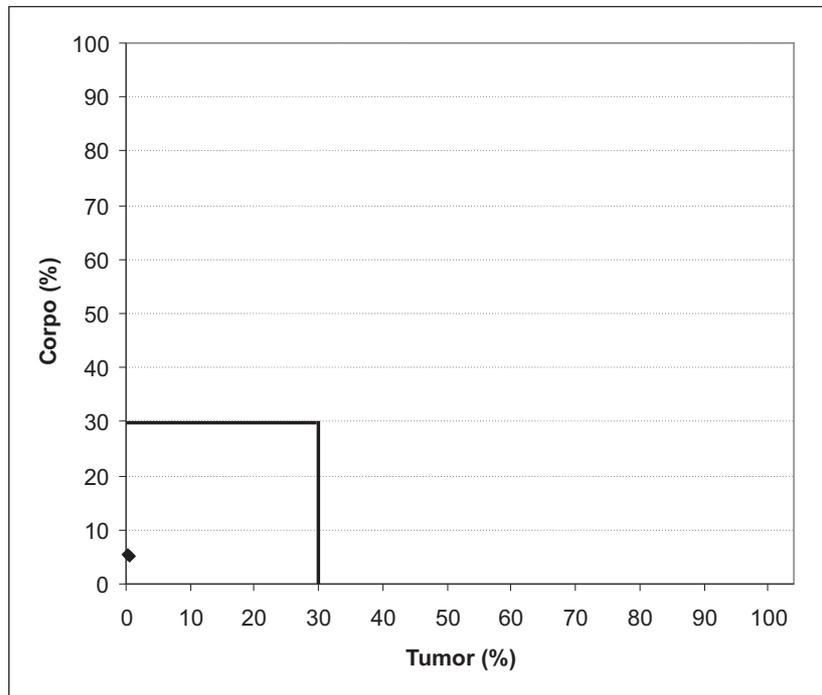


Figura 4.39: Caso 1 - Tumor e corpo

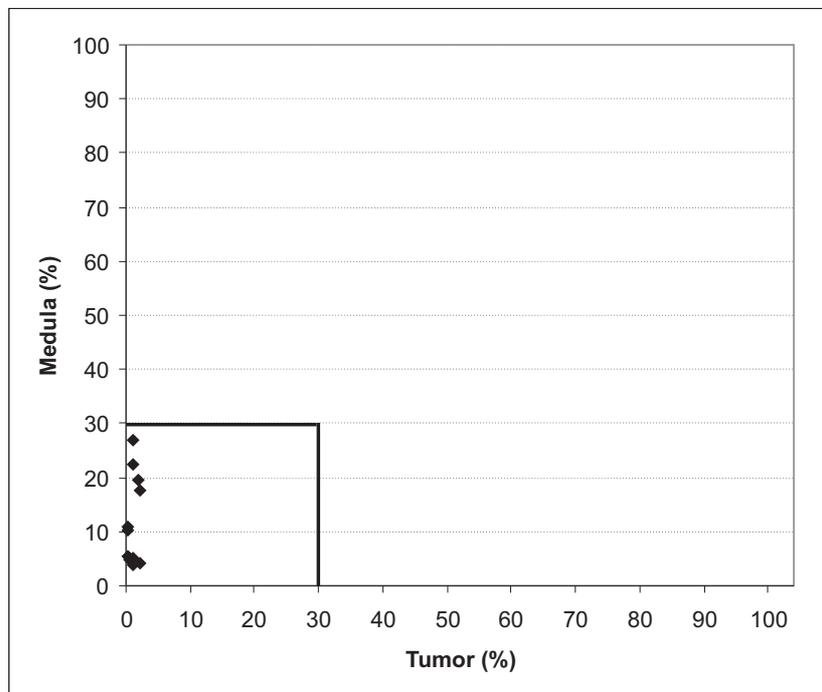


Figura 4.40: Caso 2 - Tumor e medula

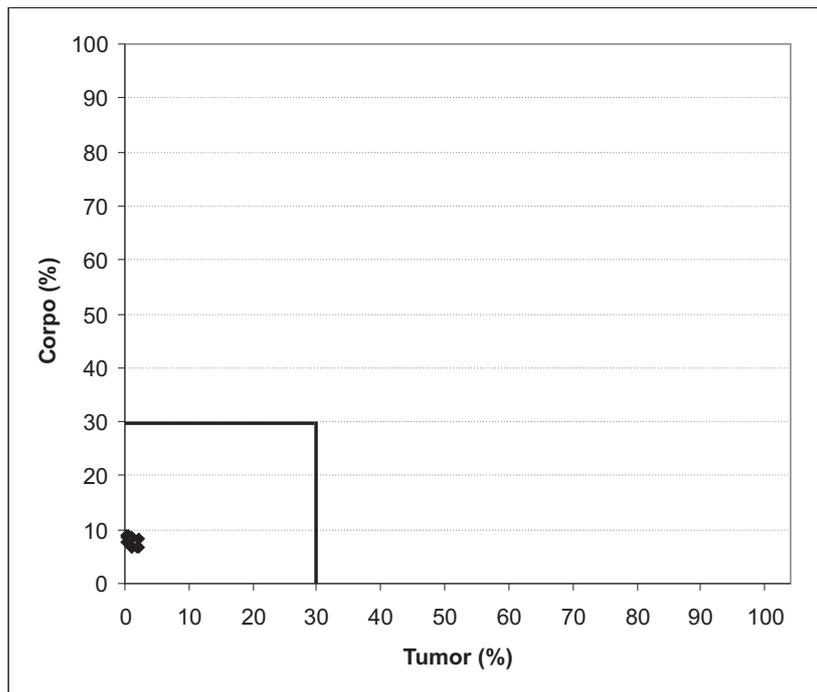


Figura 4.41: Caso 2 - Tumor e corpo

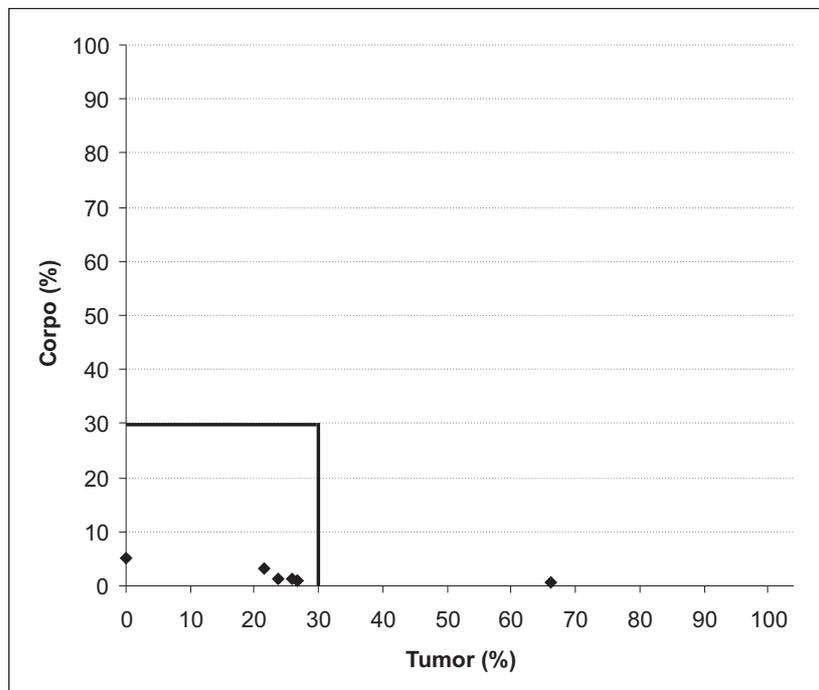


Figura 4.42: Caso 3 - Tumor e corpo

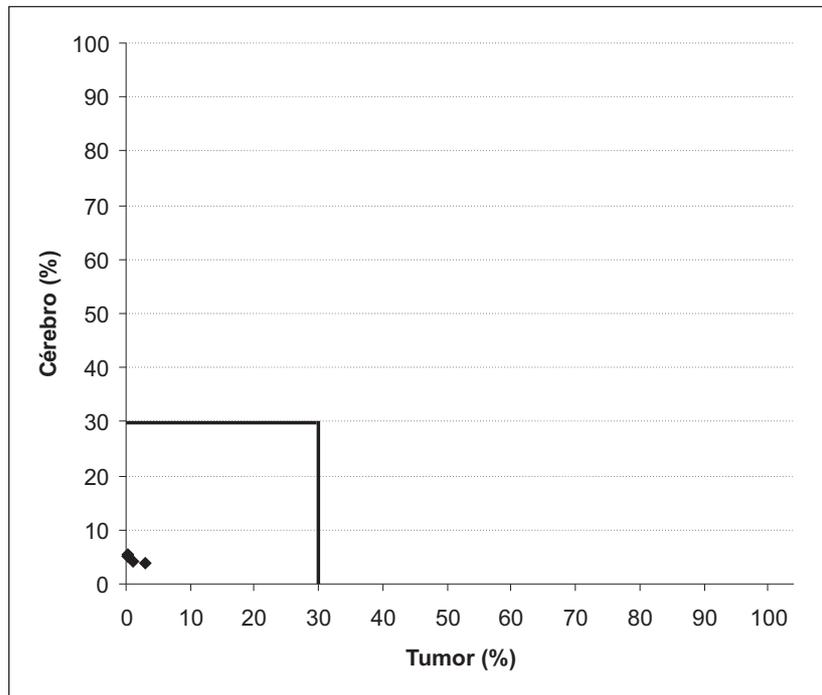


Figura 4.43: Caso 4 - Tumor e cérebro

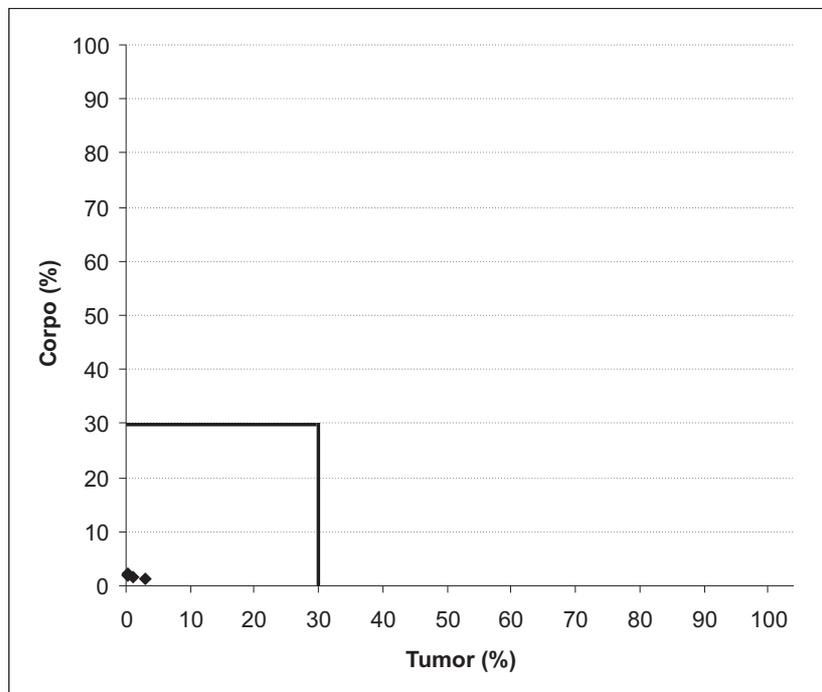


Figura 4.44: Caso 4 - Tumor e corpo

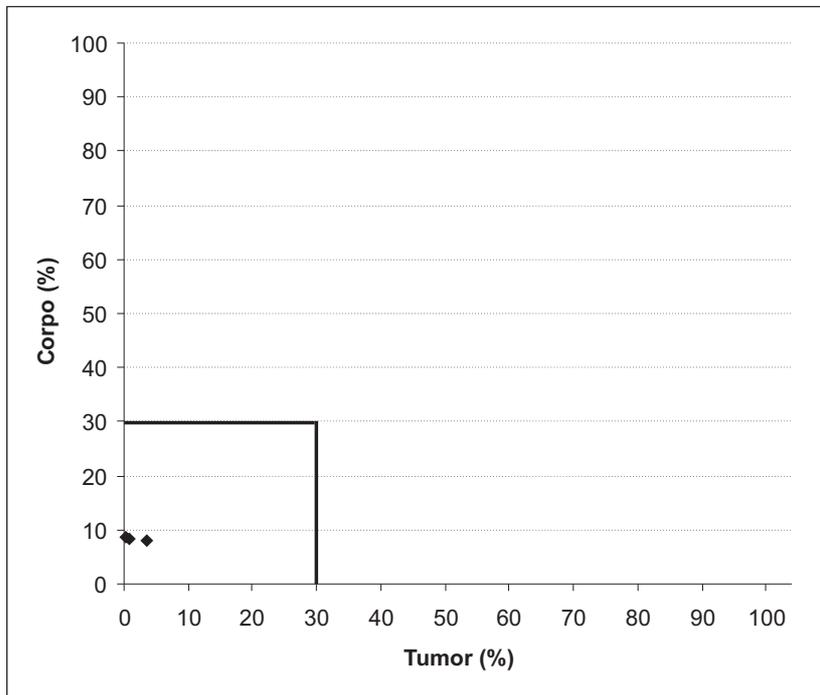


Figura 4.45: Caso 5 - Tumor e corpo

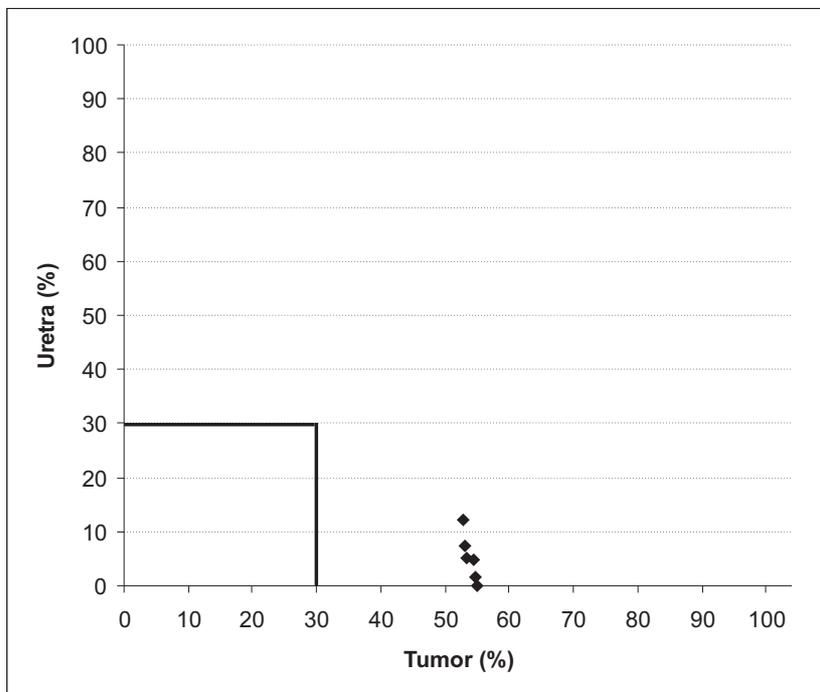


Figura 4.46: Caso 6 - Tumor e uretra

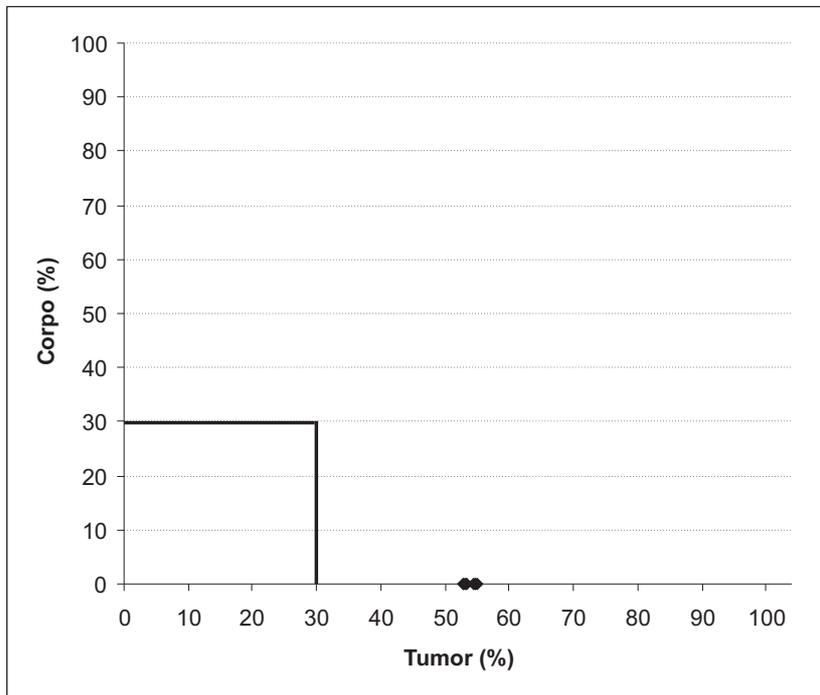


Figura 4.47: Caso 6 - Tumor e corpo

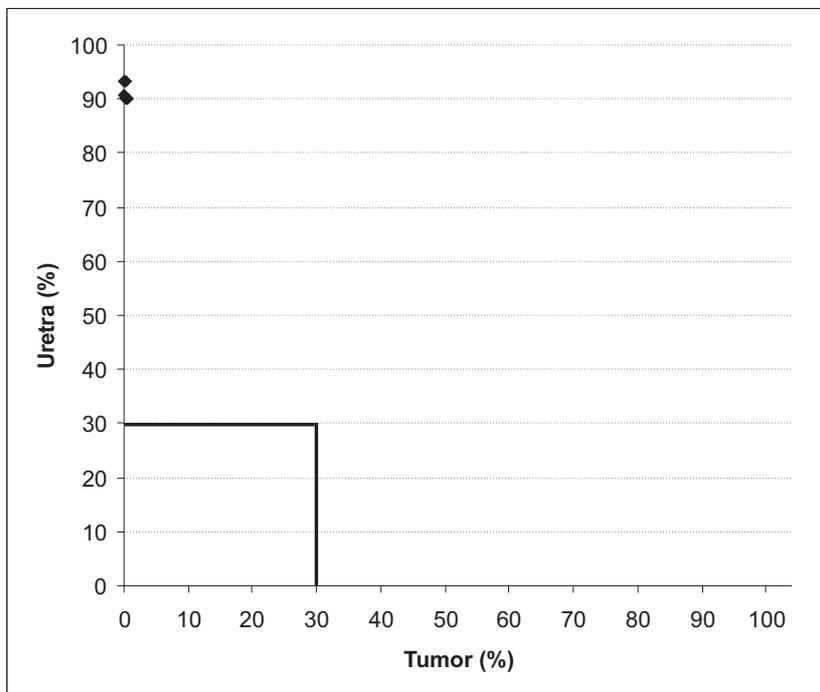


Figura 4.48: Caso 7 - Tumor e uretra

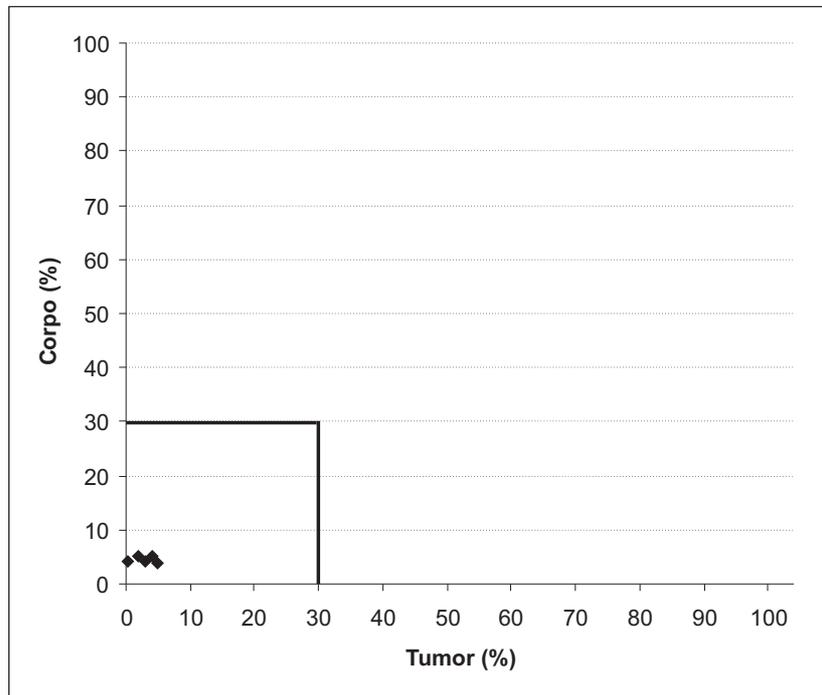


Figura 4.49: Caso 7 - Tumor e corpo

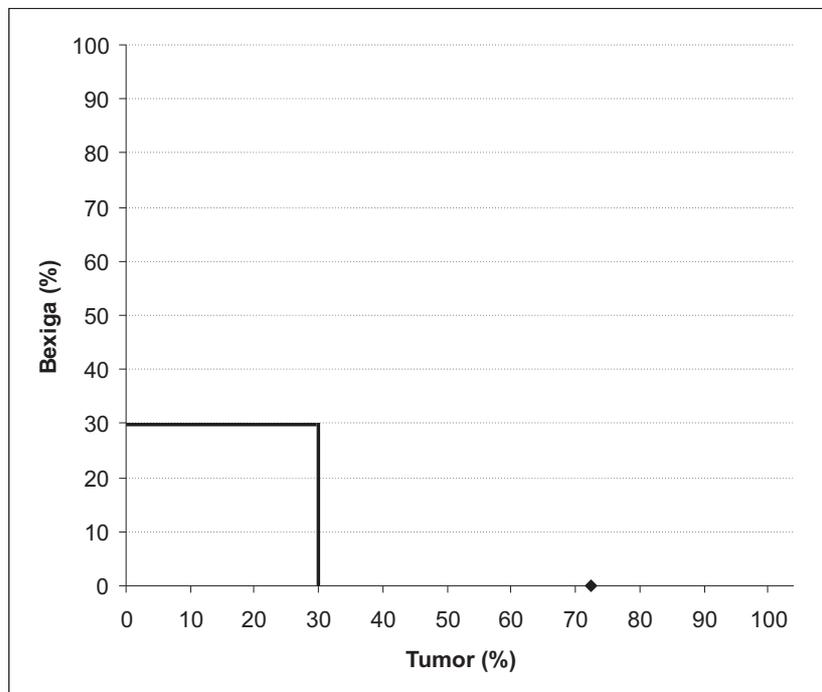


Figura 4.50: Caso 8 - Tumor e bexiga

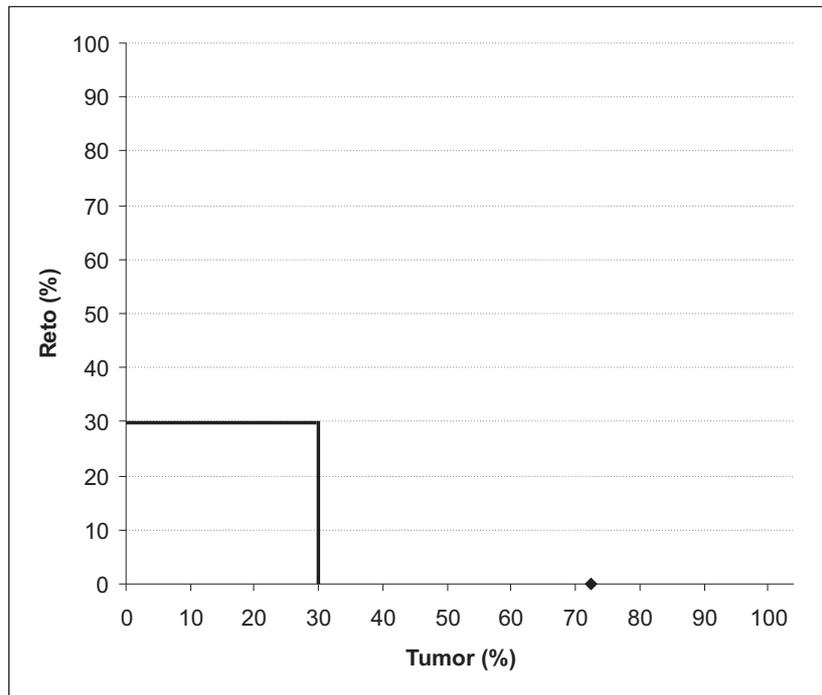


Figura 4.51: Caso 8 - Tumor e reto

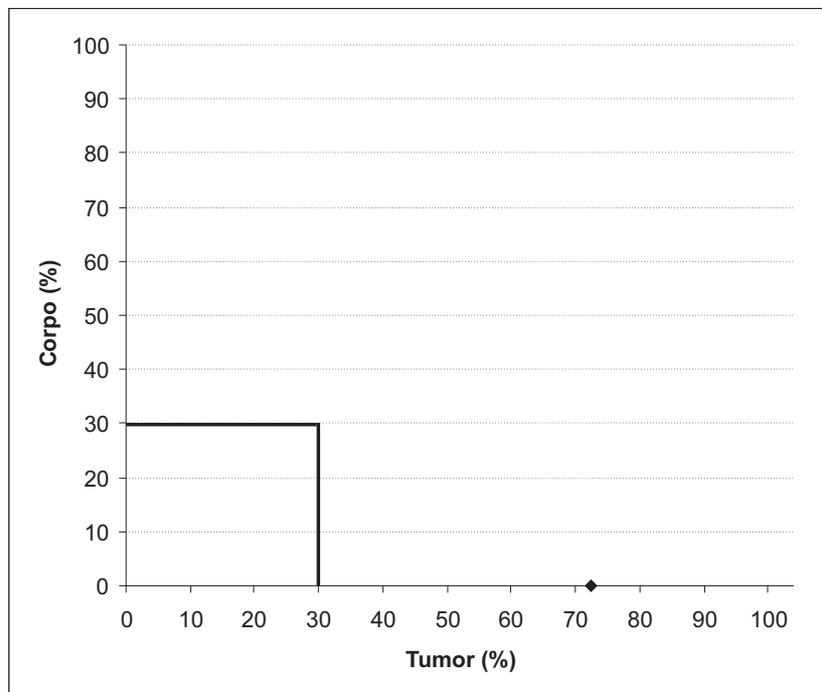


Figura 4.52: Caso 8 - Tumor e corpo

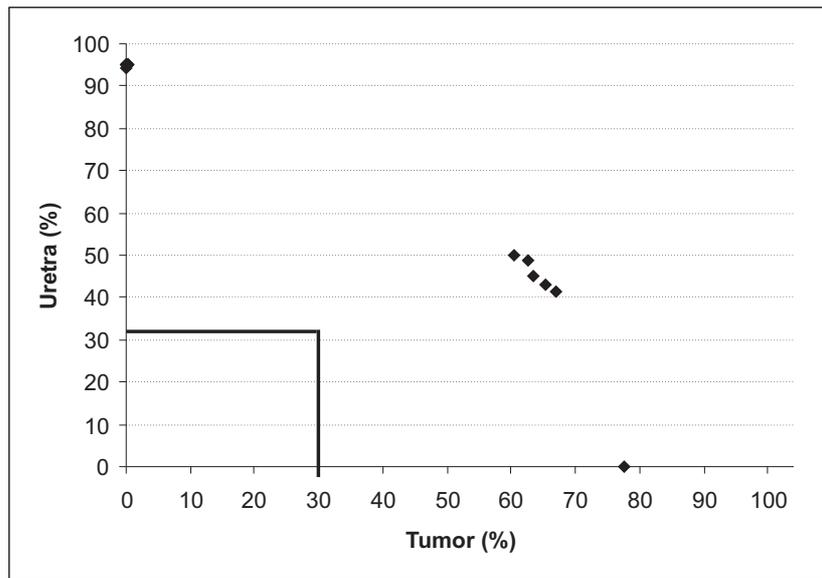


Figura 4.53: Caso 9 - Tumor e uretra

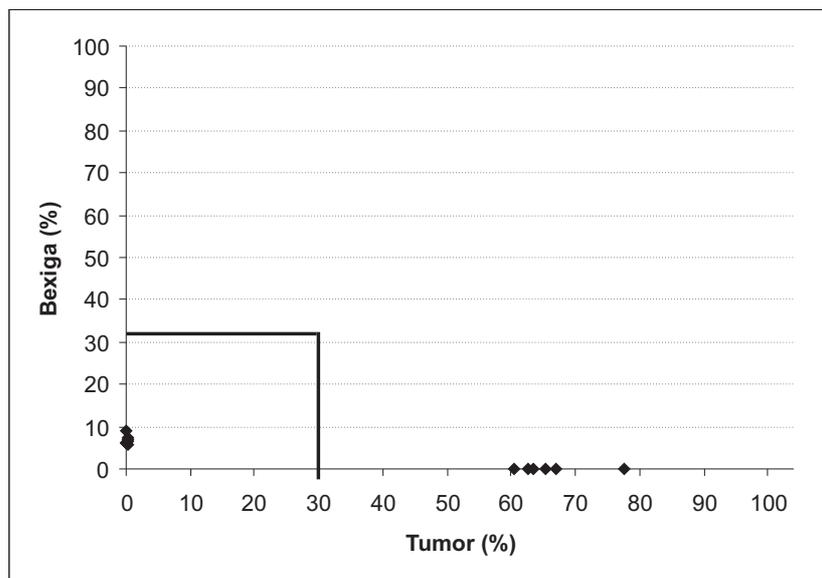


Figura 4.54: Caso 9 - Tumor e bexiga

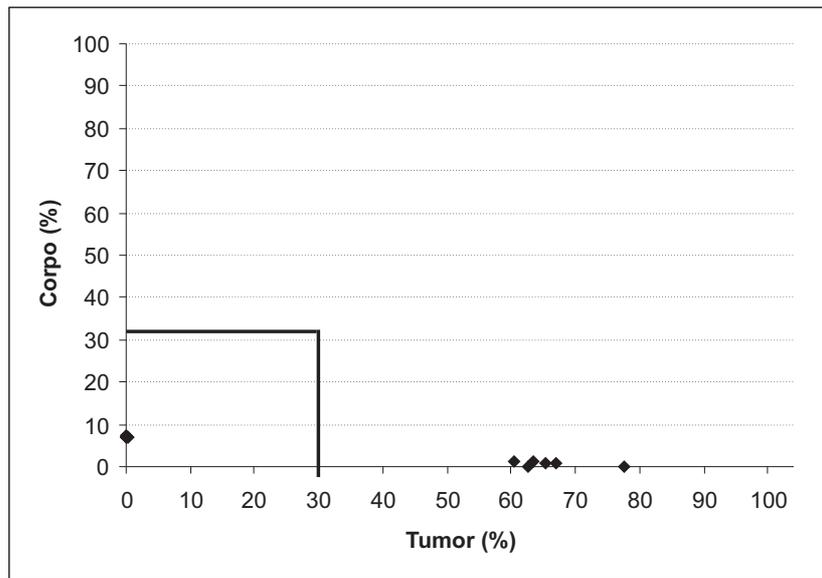


Figura 4.55: Caso 9 - Tumor e corpo

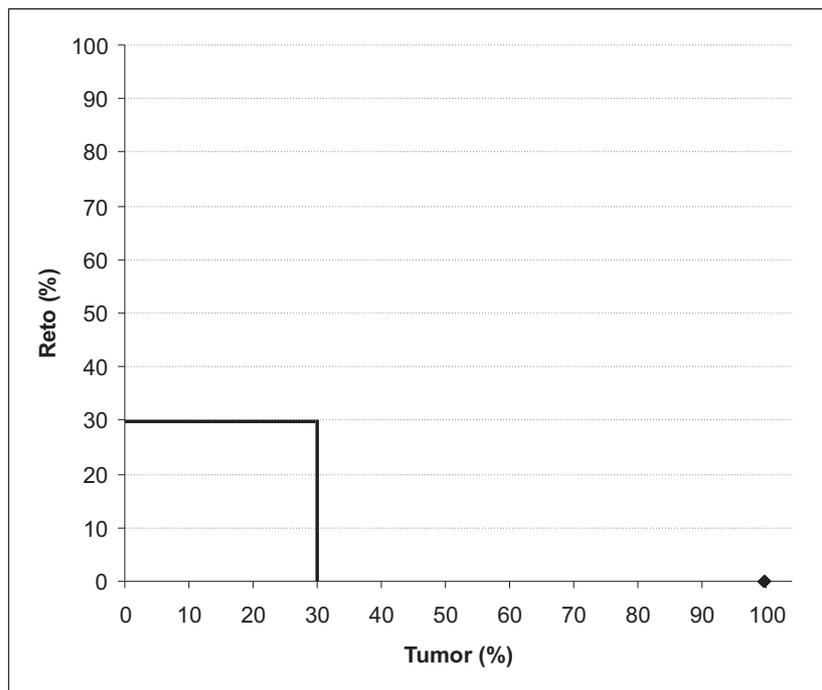


Figura 4.56: Caso 10 - Tumor e reto

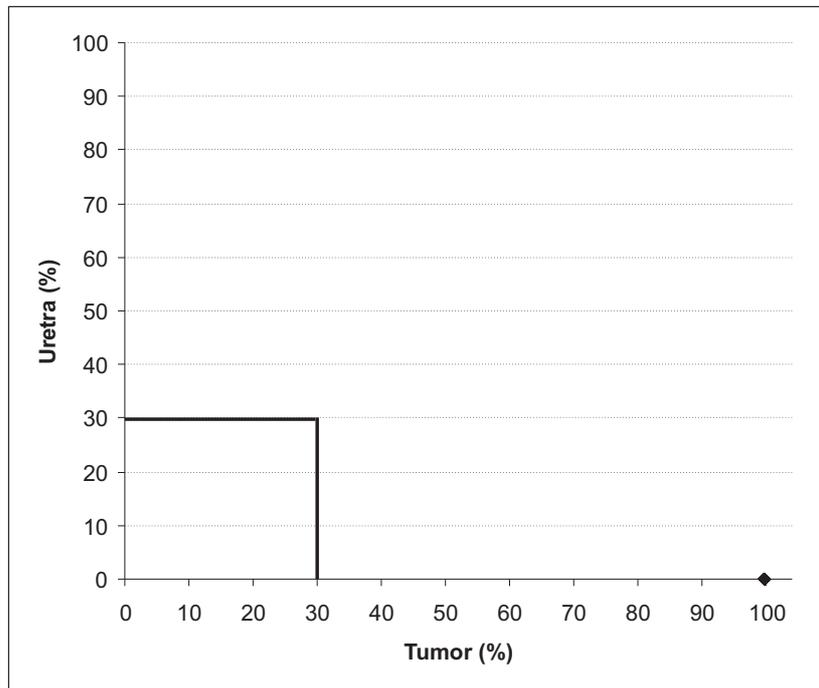


Figura 4.57: Caso 10 - Tumor e uretra

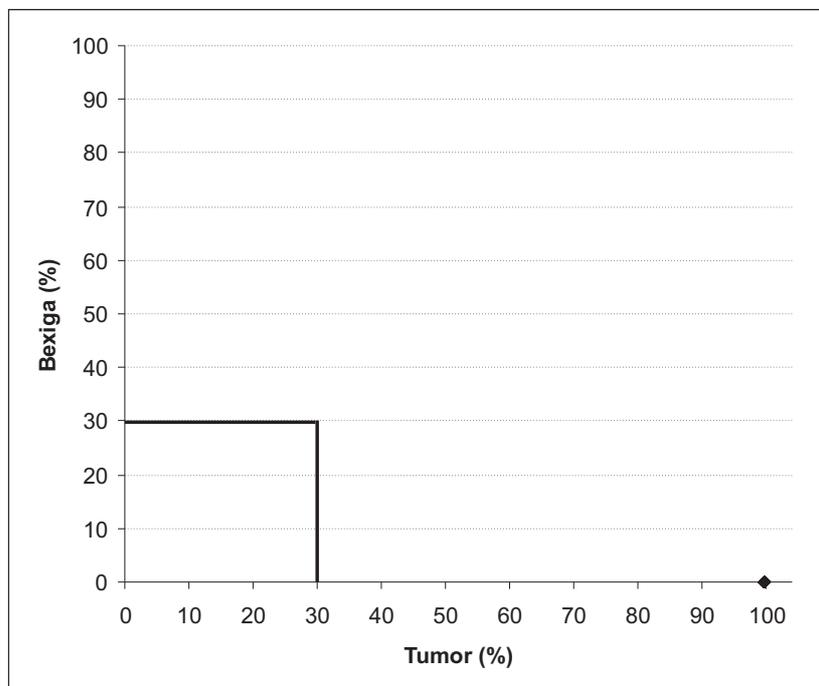


Figura 4.58: Caso 10 - Tumor e bexiga

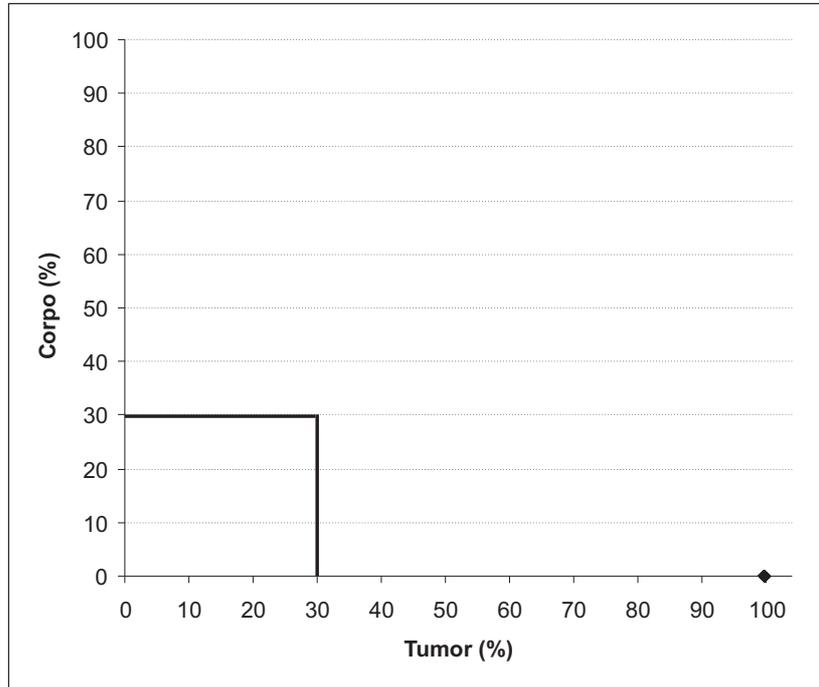


Figura 4.59: Caso 10 - Tumor e corpo

4.7.7 Casos sem êxito

Conforme apresentado na seção anterior, o algoritmo não conseguiu produzir soluções que se enquadrassem no ponto de corte para os casos de 6 a 10. Por causa desses resultados, os testes com os respectivos casos foram repetidos aumentando-se o número de iterações para 1000, 1500 e 2000. De forma geral, apenas foi retornado um número maior de soluções não dominadas, no entanto, todas ainda inviáveis. Devido a essa dificuldade de solução, tentou-se utilizar o método Simplex revisado com o objetivo de obter-se alguma viabilidade inicial. Para tanto, foi formulado o seguinte PPL (Problema de Programação Linear):

Minimizar:

$$f(x) = x_1 + x_2 + \dots + x_n$$

Sujeito às restrições de dose mínima no tumor para os m pontos representativos:

$$\sum_{i=1}^n \tilde{d}_{1i} x_i \geq 1$$

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n \tilde{d}_{2i} x_i &\geq 1 \\ &\vdots \\ \sum_{i=1}^n \tilde{d}_{mi} x_i &\geq 1 \end{aligned}$$

Sujeito às restrições de proteção das estruturas normais para m pontos representativos:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n \tilde{d}_{1i} x_i &\leq 0.7 \\ \sum_{i=1}^n \tilde{d}_{2i} x_i &\leq 0.7 \\ &\vdots \\ \sum_{i=1}^n \tilde{d}_{mi} x_i &\leq 0.7 \end{aligned}$$

Como pode ser percebido, a formulação objetiva minimizar o somatório de tempos de parada respeitando as restrições de cobertura do tumor e de proteção das estruturas normais. Assim, para cada estrutura anatômica há um grupo de m restrições as quais estão respectivamente associadas aos seus m pontos representativos. Os termos independentes 1 e 0.7 são os níveis de dose empregados para estabelecimento do ponto de corte [Lahanas et al., 2003b]. Desta forma, a dose mínima no tumor deve ser igual ou superior a 1 e nas regiões normais não deve exceder 0.7.

Os valores \tilde{d}_{ij} são calculados pela equação 4.6 e são correspondentes às respectivas estruturas anatômicas em exame. Os blocos de restrições foram compostos considerando-se a influência exercida pelas posições de parada sobre cada ponto representativo, de forma a obter uma lista ordenada, na qual era possível determinar, para cada estrutura anatômica, quais pontos estavam mais expostos ou mais resguardados da radiação.

Com as restrições compostas, foram estruturados diversos PPLs agrupando-as. As primeiras tentativas combinaram restrições com o ponto do tumor mais exposto à radiação e os pontos mais resguardados da radiação das respectivas estruturas sadias. Este primeiro resultado sempre era uma distribuição de dose que não fazia uma boa cobertura do tumor. Os testes seguiram-se com a ampliação do número de pontos utilizado na construção das restrições, isto é, empregando-se um número maior de pontos mais expostos (tumor) e mais resguardados (estruturas normais) da radiação. Os resultados obtidos melhoravam conforme os números anteriores aumentavam, porém ainda eram

insatisfatórios. Os números foram aumentados até que foram retornados resultados que indicavam PPL inviável, sem que houvesse o retorno de soluções satisfatórias no último PPL viável. Os detalhes dos testes com o método Simplex revisado são abordados no apêndice B.

Os resultados dos testes indicaram inviabilidade de solução desses casos considerando o ponto de corte adotado, uma vez que os resultados retornados para o último PPL viável não foram capazes de satisfazer tais critérios. A explicação para este cenário pode ser relativa às circunstâncias clínicas as quais os casos de testes procuraram modelar. Sabe-se que a braquiterapia de alta taxa de dose é apenas uma dentre as várias modalidades de terapias que podem ser empregadas no tratamento de pacientes com câncer. Conforme o estado clínico do paciente, a braquiterapia de alta taxa de dose pode ser mesclada com outras terapias e procedimentos cirúrgicos. Deste modo, o tratamento braquiterápico pode não obrigatoriamente objetivar a total eliminação do câncer, mas sim auxiliar no combate ao tumor juntamente com outras terapias de maneira a atender metas estabelecidas pela equipe médica para cada caso clínico de forma específica.

O método Simplex foi utilizado somente com o intuito de verificar a viabilidade dos casos em que não se obteve êxito, isto é, procurou-se apenas pelas soluções que se enquadrassem no ponto de corte e não pelas soluções pareto-ótimas. A aplicação do método Simplex no problema em questão objetivando otimização requer uma formulação mais adequada. O emprego da formulação anterior com vistas à otimização gera dificuldade na escolha dos pontos que devem ou não fazer parte do conjunto de restrições, dado que dificilmente deve existir um PPL viável se as restrições considerarem todos os pontos representativos. Assim, é necessário definir quais pontos do tumor serão combatidos e quais deles devem ser desprezados. Analogamente, deve-se determinar quais pontos de cada região sadia serão protegidos e quais deles receberão doses acima do recomendado. Portanto, a formulação utilizada não se mostra uma boa alternativa para o propósito de otimização.

Capítulo 5

Considerações finais

5.1 Conclusões

Com o constante aumento de incidência de câncer no Brasil e no mundo, o avanço tecnológico e científico se faz cada vez mais imprescindível na tentativa de mudar esse quadro. As pesquisas em algoritmos heurísticos para auxílio em tratamentos de câncer sinalizam bons rumos com a inclusão desses algoritmos em sistemas computadorizados de planejamento, com o objetivo de auxiliar a equipe médica na escolha da melhor distribuição de dose para a eliminação do tumor.

O trabalho descreveu um algoritmo evolucionário para resolução do problema de determinação dos tempos de parada para o pós-planejamento de tratamento radioterápico baseado em braquiterapia de alta taxa de dose com “remote afterloading”. O problema representa um grande desafio para as pesquisas em algoritmos heurísticos, pois as soluções fornecidas devem minimizar os efeitos maléficos da radiação aplicada ao paciente e também combater ao máximo o tumor, tarefas que devem ser realizadas em tempo clinicamente aceitável, sob pena de colocar a vida humana em risco caso essas prerrogativas não sejam atendidas.

O algoritmo empregou a Transgenética Computacional como técnica heurística de solução e considerou as características de problema multiobjetivo, produzindo tempos de parada que resultaram em soluções não dominadas como resultado. O algoritmo mostrou-se eficiente sugerindo soluções praticáveis dentro de um espaço de tempo con-dizente com o tempo clinicamente recomendado para a execução do planejamento radioterápico.

5.2 Trabalhos futuros

Um rumo natural a ser seguido em pesquisas futuras seria a tentativa de obtenção de soluções de melhor qualidade em tempo computacional inferior. Para alcançar essa meta, um elemento que pode ser trabalhado são as funções objetivo utilizadas no problema.

O algoritmo transgenético utilizou o método mais convencional de cálculo de DVHs, cujo tempo de processamento pode ser reduzido com o emprego dos métodos otimizados de cálculo [Kemmerer et al., 2000]. Reduzindo esse tempo de cálculo, pode-se investir o tempo de processamento poupado em estratégias mais agressivas para a manipulação de indivíduos, como o emprego de agentes de tamanho variável e o uso de blocos de montagem provenientes de informações geométricas acerca das regiões anatômicas consideradas no problema.

Apêndice A

Testes com a biblioteca Unconstrained Optimization

A biblioteca fornece a implementação dos seguintes métodos de otimização irrestrita: BFGS, DFP, Fletcher-Reeves e Polak-Ribiere. Os dois últimos oferecem uma opção que permite arbitrar se parâmetros internos aos métodos serão ou não reinicializados durante a otimização. Todos os métodos possuem uma opção na qual se define qual estratégia de otimização será utilizada, cujas possíveis escolhas são: Golden, BS, S e RS.

Assim como o L-BFGS, estes métodos utilizam o cálculo de derivadas para otimização da função objetivo. Como o problema é multiobjetivo, foram utilizados vetores de pesos para a redução das funções objetivo a uma só via método das somas ponderadas. A geração desses vetores está detalhada na seção 4.3.1. Foram submetidos aos métodos os casos 2, 4, 9 e 10, não sendo adotado critério de escolha.

Para cada caso, foram submetidas 100 ponderações aleatórias (vetores de pesos aleatórios) para otimização. Os tempos são dados em segundos e nas ocasiões cujo tempo de processamento ultrapassou uma hora¹ sem que o resultado fosse retornado, a execução foi interrompida e foi assinalado *NC* (não concluído). As tabelas a seguir apresentam o tempo que cada método gastou para retornar uma solução referente ao respectivo vetor de pesos. Cada caso possui quatro tabelas, cada uma referente à estratégia de otimização utilizada pelos métodos. Com o objetivo de facilitar a apresentação dos dados, os métodos Fletcher-Reeves e Polak-Ribiere tiveram seus nomes

¹Na primeira bateria de testes, utilizando o método Polak-Ribiere com inicialização, a execução foi interrompida quando o método encontrava-se processando a mesma ponderação há mais de 60 horas. Como os tempos dos processamentos das ponderações para as quais o método havia retornado resultado chegavam no máximo a 10 segundos, foi definido que o tempo máximo de espera sem o retorno de resultado seria de uma hora.

abreviados para FR e PR, respectivamente. Ambos são seguidos de 1, para especificar que utilizam reinicialização, ou 0, caso contrário.

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	6	0	6	1	1	0
5	4	0	5	0	0	0
6	5	0	4	0	0	0
7	5	<i>NC</i>	5	0	<i>NC</i>	1
8	1		1	0		0
9	4		<i>NC</i>	1		0
10	0			0		<i>NC</i>
11	0			0		
12	0			<i>NC</i>		
13	<i>NC</i>					

Tabela A.1: Caso 2 - Estratégia Golden

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	1	7	7	7	8	12
2	2	9	9	9	8	2
3	0	0	0	0	0	0
4	1	2	2	2	1	0
5	0	2	5	3	2	2
6	1	3	3	2	0	1
7	1	2	2	2	1	0
8	1	5	6	5	6	2
9	2	9	6	9	4	4
10	1	3	9	10	10	10
11	6	11	6	11	5	<i>NC</i>
12	7	7	7	7	6	
13	1	3	3	<i>NC</i>	1	
14	0	2	3		1	
15	5	12	8		5	
16	2	<i>NC</i>	10		11	
17	2		5		2	
18	<i>NC</i>		<i>NC</i>		1	
19					1	
20					<i>NC</i>	

Tabela A.2: Caso 2 - Estratégia BS

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	<i>NC</i>	0	0	0
4	0	0		0	0	0
5	0	0		0	0	0
6	0	0		0	1	<i>NC</i>
7	0	0		0	0	
8	0	0		0	0	
9	0	0		<i>NC</i>	0	
10	0	0			0	
11	0	0			0	
12	0	0			0	
13	0	0			0	
24	0	<i>NC</i>			0	
15	0				0	
16	<i>NC</i>				0	
17					0	
18					<i>NC</i>	

Tabela A.3: Caso 2 - Estratégia S

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	0	0	<i>NC</i>	0	0
2	0	0	<i>NC</i>		0	0
3	0	0			0	0
4	0	<i>NC</i>			0	0
5	0				0	0
6	0				0	<i>NC</i>
7	0				0	
8	0				<i>NC</i>	
9	<i>NC</i>					

Tabela A.4: Caso 2 - Estratégia RS

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	<i>NC</i>	0	<i>NC</i>	0	0
2	0		0		0	0
3	0		0		0	0
4	<i>NC</i>		0		0	0
5			0		<i>NC</i>	0
6			0			0
7			0			0
8			0			0
9			0			<i>NC</i>
10			0			
11			<i>NC</i>			

Tabela A.5: Caso 4 - Estratégia Golden

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	0	0	0	0	<i>NC</i>
2	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	0	
5	0	0	0	0	0	
6	0	0	0	0	0	
7	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	0	
9	0	0	0	0	0	
10	0	0	0	<i>NC</i>	<i>NC</i>	
11	0	<i>NC</i>	<i>NC</i>			
12	0					
13	0					
14	0					
15	0					
16	0					
17	<i>NC</i>					

Tabela A.6: Caso 4 - Estratégia BS

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	0	<i>NC</i>	0	<i>NC</i>	0
2	<i>NC</i>	0		0		0
3		<i>NC</i>		<i>NC</i>		0
4						0
5						0
6						0
7						0
8						0
9						0
10						0
11						0
12						0
13						0
14						<i>NC</i>

Tabela A.7: Caso 4 - Estratégia S

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	<i>NC</i>	0	0	0	0	<i>NC</i>
2		0	0	0	0	
3		0	<i>NC</i>	0	<i>NC</i>	
4		0		0		
5		0		0		
6		0		0		
7		0		<i>NC</i>		
8		0				
9		0				
10		0				
11		0				
12		0				
13		<i>NC</i>				

Tabela A.8: Caso 4 - Estratégia RS

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	14	14	19	15	15	15
2	16	16	19	16	16	16
3	10	10	11	10	10	10
4	10	10	10	10	10	11
5	10	10	10	10	10	10
6	10	<i>NC</i>	<i>NC</i>	10	11	11
7	17			17	16	16
8	13			<i>NC</i>	14	14
9	14				14	14
10	<i>NC</i>				15	16
11					12	11
12					13	<i>NC</i>
13					13	
14					<i>NC</i>	

Tabela A.9: Caso 9 - Estratégia Golden

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	113	113	<i>NC</i>	114	113	113
2	105	105		<i>NC</i>	114	114
3	90	90			90	90
4	184	<i>NC</i>			184	184
5	100				100	100
6	336				337	337
7	112				<i>NC</i>	125
8	75					76
9	128					128
10	133					134
11	97					97
12	55					55
13	68					67
14	95					95
15	280					280
16	105					106
17	<i>NC</i>					<i>NC</i>

Tabela A.10: Caso 9 - Estratégia BS

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	2	2	2	2	2	2
2	1	1	2	2	2	2
3	1	1	1	1	1	1
4	2	2	1	1	1	2
5	0	0	0	<i>NC</i>	0	0
6	1	1	2		2	2
7	2	2	2		2	2
8	2	2	2		<i>NC</i>	2
9	1	1	2			<i>NC</i>
10	2	2	2			
11	1	1	1			
12	1	1	1			
13	2	2	2			
14	1	1	1			
15	1	1	2			
16	<i>NC</i>	1	1			
17		2	2			
18		<i>NC</i>	2			
19			1			
20			1			
21			2			
22			1			
23			<i>NC</i>			

Tabela A.11: Caso 9 - Estratégia S

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	3	3	1	1	0	2
2	4	4	1	1	1	2
3	3	3	2	2	0	2
4	<i>NC</i>	3	<i>NC</i>	2	0	2
5		3		2	0	3
6		3		<i>NC</i>	0	<i>NC</i>
7		0			0	
8		<i>NC</i>			<i>NC</i>	

Tabela A.12: Caso 9 - Estratégia RS

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	0	0	0	0	1
2	0	0	0	0	<i>NC</i>	0
3	1	1	0	0		0
4	0	0	0	0		0
5	0	0	0	0		0
6	0	0	0	0		<i>NC</i>
7	0	0	0	0		
8	<i>NC</i>	0	<i>NC</i>	0		
9		0		0		
10		<i>NC</i>		<i>NC</i>		

Tabela A.13: Caso 10 - Estratégia Golden

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	200	200	200	200	211	211
2	219	219	218	218	218	219
3	137	137	137	137	136	137
4	210	210	211	211	210	211
5	201	201	200	200	201	201
6	269	269	269	269	269	269
7	201	201	200	200	200	200
8	179	179	179	179	179	179
9	181	181	180	180	181	181
10	189	189	190	190	189	190
11	180	180	179	179	180	181
12	135	135	134	134	134	135
13	152	152	152	152	152	152
14	191	191	191	191	191	190
15	168	168	168	168	167	168
16	218	218	218	218	218	218
17	116	116	115	<i>NC</i>	115	116
18	188	188	188		<i>NC</i>	<i>NC</i>
19	221	221	221			
20	220	<i>NC</i>	220			
21	212		211			
22	<i>NC</i>		149			
23			<i>NC</i>			

Tabela A.14: Caso 10 - Estratégia BS

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	0	0	<i>NC</i>	0	0	<i>NC</i>
2	0	0		0	0	
3	0	0		1	0	
4	0	0		0	0	
5	0	0		0	0	
6	0	0		0	0	
7	0	0		0	0	
8	0	0		0	0	
9	0	0		0	0	
10	0	0		1	0	
11	0	0		<i>NC</i>	0	
12	0	0			<i>NC</i>	
13	<i>NC</i>	0				
14		<i>NC</i>				

Tabela A.15: Caso 10 - Estratégia S

Vetor	PR-1	FR-1	PR-0	FR-0	DFP	BFGS
1	<i>NC</i>	0	0	0	0	<i>NC</i>
2		1	1	1	<i>NC</i>	
3		0	<i>NC</i>	0		
4		0		0		
5		0		0		
6		1		1		
7		0		0		
8		0		<i>NC</i>		
9		0				
10		0				
11		<i>NC</i>				

Tabela A.16: Caso 10 - Estratégia RS

Apêndice B

Testes com o método Simplex revisado

Em todos os testes iniciou-se a composição das restrições dos PPLs utilizando apenas um ponto de cada estrutura anatômica considerada. No caso do tumor, este único ponto corresponde àquele que está mais exposto à ação da radiação, ou seja, é o que está globalmente mais próximo às posições de parada. Para as estruturas normais, este único ponto corresponde àquele que está globalmente mais distante das posições de parada, estando mais resguardado da ação radioativa. Supondo um caso cujas estruturas em consideração sejam o tumor e um órgão, por exemplo, neste primeiro momento o PPL conterà apenas duas restrições: uma formada pelo ponto mais exposto do tumor e uma outra referente ao ponto mais resguardado do órgão. Formadas as restrições, o PPL é submetido ao Simplex e, caso o PPL seja viável, os valores das posições de parada retornados são empregados para o cálculo dos DVHs das estruturas anatômicas. O procedimento é repetido incrementando-se o número de pontos de uma unidade, até que se obtenha um PPL inviável. Se o número de pontos continuar a ser incrementado, todos os PPLs subseqüentes serão inviáveis.

B.1 Caso 6

Conforme ilustram os gráficos do caso 6 (ver figuras 4.46 e 4.47), a uretra está sendo mais afetada pela radiação que o corpo. Considerando-se então um ponto do tumor e um ponto da uretra na construção das restrições do PPL, obteve-se 98.3% do tumor com dose abaixo do nível desejável e 0% da uretra com dose acima do nível recomendado. O último PPL viável foi obtido utilizando-se 168 pontos, resultando em 51.2% do volume do tumor com dose abaixo do nível recomendado e 23% da uretra com dose acima do nível prescrito.

B.2 Caso 7

Pelos gráficos exibidos nas figuras do caso 7 (ver figuras 4.48 e 4.49), pode ser observado que a uretra é o órgão cuja proteção mais conflita com o combate ao tumor. Deste modo, foram consideradas apenas essas duas estruturas para compor as restrições do PPL. Com o emprego de um ponto por estrutura, foi obtido 99% e 0% do tumor e da uretra com doses, respectivamente, abaixo e acima dos níveis recomendados. Obteve-se o último PPL viável utilizando-se 175 pontos das estruturas e o resultado retornado apresentou 73.3% do volume tumoral abaixo da dose mínima e 43.1% da uretra com dose acima do nível recomendado.

B.3 Caso 8

Nos gráficos das soluções do caso 8 (ver figuras 4.50, 4.51 e 4.52), as estruturas normais estão empatadas, todas tendo 0% de volume com dose acima da recomendada. Portanto, inicialmente foram considerados os pontos de todas as estruturas na composição das restrições do PPL. Utilizando apenas um ponto por estrutura, obteve-se 100% do volume tumoral com dose abaixo do prescrito e 0% de volume acima do nível prescrito para as demais estruturas. Aumentando-se o número de pontos, notou-se que a uretra era o órgão mais afetado e por isso passou-se a considerar apenas pontos da mesma e do tumor nas restrições do PPL. O último PPL viável foi obtido quando eram empregados 121 pontos por estrutura, tendo como resultado 79% do tumor e 59% da uretra com doses, respectivamente, abaixo e acima do recomendado.

B.4 Caso 9

A dificuldade de solução do caso 9 deve-se principalmente ao conflito existente entre combater o tumor e proteger a uretra, sendo as demais estruturas menos afetadas que esta última (ver figuras 4.53, 4.54 e 4.55). Desta forma, o teste com o caso 9 relevou apenas o tumor e a uretra. Na primeira execução, obteve-se uma fração de 99.8% do tumor abaixo da dose recomendada e 0% da uretra com dose acima do nível prescrito. O número de pontos utilizados pôde ser incrementado até 166, isto é, as restrições utilizaram os 166 pontos mais expostos do tumor e os 166 pontos mais resguardados da uretra, resultando em 77.4% do tumor com dose abaixo do prescrito e 42.67% da uretra com dose acima do nível recomendado.

B.5 Caso 10

Observando os gráficos das soluções do caso 10 (ver figuras 4.56, 4.57, 4.58 e 4.59), percebe-se que todas as estruturas normais estão com o mesmo volume de 0% com dose acima da recomendada. Portanto, inicialmente foi necessário considerar os pontos de todas as estruturas na composição das restrições do PPL. Utilizando apenas um ponto por estrutura, obteve-se 99.8% do volume tumoral com dose abaixo da prescrita e 0% de volume acima do nível prescrito para as demais estruturas. Com o aumento do número de pontos, foi observado que a uretra era o órgão mais atingido e por isso passou-se a considerar apenas pontos deste órgão e do tumor na composição das restrições. O último PPL viável foi obtido quando eram empregados 166 pontos por estrutura e o resultado indicou 68.6% do volume tumoral e 43.33% da uretra com doses, respectivamente, abaixo e acima do nível recomendado.

Referências Bibliográficas

- [Byrd et al., 1995] Byrd, R. H., Lu, P., Nocedal, J. (1995). A limited memory algorithm for bound constrained optimization. *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*, 5(16):1190–1208.
- [Deb et al., 2000] Deb, K., Agrawal, S., Pratap, A., Meyarivan, T. (2000). A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II. Technical Report 20001, Indian Institute of Technology, Kanpur, Kanpur Genetic Algorithms Laboratory (KanGAL).
- [Einstein, 2000] Hospital Israelita Albert Einstein. (2000). O que você precisa saber sobre braquiterapia. Disponível em: http://www.einstein.br/web_oncologia/pdf/braquiterapia.pdf. Acesso em: 20 nov. 2005.
- [Elbern, 2002a] Elbern, A. (2002a). Noções Básicas de Radioterapia - 1. Notas de aula. Disponível em: <http://www.prorad.com.br/pro/Radioterapia-1.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2004.
- [Elbern, 2002b] Elbern, A. (2002b). Noções Básicas de Radioterapia - 2. Notas de aula. Disponível em: <http://www.prorad.com.br/pro/Radioterapia-2.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2004.
- [Goldbarg e Goldbarg, 2002] Goldbarg, M. C. e Goldbarg, E. F. G. (2002). Transgenética computacional: uma aplicação ao problema quadrático de alocação. *Pesquisa Operacional*, 22(3):359–386.
- [Goldbarg et al., 1999] Goldbarg, M. C., Ricardo, P. M. F., Luna, H. P. L. (1999). Virus infections for acceleration of genetic algorithms: an introductory study. In *Proceedings of the Third Metaheuristics International Conference*, pages 229–233.
- [Gouvêa, 2001] Gouvêa, E. F. (2001). Transgenética computacional: Um estudo algorítmico. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia da Produção, COPPE-UFRJ, Rio de Janeiro.

- [INCA, 2001] Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde. Tudo sobre o câncer. 2001. Disponível em: http://virtualbooks.terra.com.br/saude/saude_arquivos/tudosobreocancer0002.zip. Acesso em: 21 nov. 2005.
- [INCA, 2005a] Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2005.
- [INCA, 2005b] Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde. Radioterapia. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=100. Acesso em: 11 ago. 2004.
- [IRadioterapia, 2004] IRadioterapia (2004). Radioterapia & Oncologia. Disponível em <http://www.iradioterapia.com>. Acesso em: 12 ago. 2004.
- [Kemmerer et al., 2000] Kemmerer, T., Lahanas, M., Baltas, D., Zamboglou, N. (2000). DVH computation comparisons using conventional methods and optimized fft algorithms for brachytherapy. *Medical Physics*, 27(10):2343–2345.
- [Kubota et al., 1996] Kubota, N., Shimojima, K., Fukada, T. (1996). Virus-evolutionary genetic algorithm – coevolution of planar grid model. In Proceedings of the Fifth IEEE International Conference on Fuzzy Systems (FUZZIEEE '96), 1: 232–238, New Orleans, LA, 8.-11. September.
- [Lahanas e Baltas, 2003] Lahanas, M., Baltas, D. (2003). Are dose calculations during dose optimization in brachytherapy necessary? *Medical Physics*, 30(9):2368–2375.
- [Lahanas et al., 2003a] Lahanas, M., Baltas, D., Giannouli, S. (2003a). Global convergence analysis of fast multiobjective gradient based dose optimization algorithms for high dose rate brachytherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 48:599–617.
- [Lahanas et al., 2000] Lahanas, M., Baltas, D., Milickovic, N., Giannouli, S., Zamboglou, N. (2000). Generation of uniformly distributed dose points for anatomy-based-three-dimensional dose optimization in brachytherapy. *Medical Physics*, 27(5):1034–1046.
- [Lahanas et al., 1999] Lahanas, M., Baltas, D., Zamboglou, N. (1999). Anatomy-based three-dimensional dose optimization in brachytherapy using multiobjective genetic algorithms. *Medical Physics*, 26(9):1904–1918.
- [Lahanas et al., 2003b] Lahanas, M., Baltas, D., Zamboglou, N. (2003b). A hybrid evolutionary algorithm for multi-objective anatomy-based dose optimization in high-dose-rate brachytherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 48(3):399–415.

- [Lahanas et al., 2004] Lahanas, M., Karouzakis, K., Giannouli, S., Mould, R., Baltas, D. (2004). Inverse planning in brachytherapy: Radium to high dose rate ^{192}Ir afterloading. *Nowotwory Journal of Oncology*, 54(3):195–316.
- [Lessard e Pouliot, 2001] Lessard, E., Pouliot, J. (2001). Inverse planning anatomy-based dose optimization for HDR-brachytherapy of the prostate using fast simulated annealing algorithm and dedicated objective function. *Med. Phys.*, 28(5):773–9.
- [Liu e Nocedal, 1989] Liu, D., Nocedal, J. (1989). On the limited memory BFGS method for large scale optimization. *Mathematical Programming*, 45:503–28.
- [MedCom, 2005] MedCom (2005). <http://www.medcom-online.de/>. Acesso em: 21 nov. 2005.
- [Milickovic et al., 2002] Milickovic, N., Lahanas, M., Papagiannopoulou, M., Baltas, D., Zamboglou, N. (2002). Multiobjective anatomy-based dose optimization for HDR brachytherapy with constrained free deterministic algorithms. *Physics in Medicine and Biology*, 47:2263–2280.
- [Milickovic et al., 2001] Milickovic, N., Lahanas, M., Papagiannopoulou, M., Baltas, D., Zamboglou, N., Karouzakis, K. (2001). Application of multiobjective genetic algorithms in anatomy based dose optimization in brachytherapy and its comparison with deterministic algorithms. In Giannakoglou, K. C., Tsahalis, D. T., Périaux, J., Papailiou, K. D., Fogarty, T., editors, *Evolutionary Methods for Design Optimization and Control with Applications to Industrial Problems*, pages 293–298, Athens, Greece. International Center for Numerical Methods in Engineering (Cmine).
- [Nucletron, 2005] Nucletron (2005). Nucletron - improving patient careTM. Disponível em: <http://www.nucletron.com/>. Acesso em: 21 nov. 2005.
- [Plato, 2005] PLATO (2005). PLATO Brachytherapy. Disponível em: <https://www.nucletron.com/content/ContentPage.aspx?cpid=146&app=Content>. Acesso em: 21 nov. 2005.
- [Mathematics, 2005] IPM - School of Mathematics. (2005). Unconstrained optimization. Disponível em: <http://math.ipm.ac.ir/scc/proglib.htm>. Acesso em: 12 mar. 2005.
- [Pi-Medical, 2005a] Pi-Medical (2005a). <http://www.pi-medical.gr>. Acesso em: 21 nov. 2005.
- [Pi-Medical, 2005b] Pi-Medical (2005b). Swift - a revolutionary new concept for HDR prostate treatment. Disponível em: <http://www.pi-medical.gr/swift.html>. Acesso em: 21 nov. 2005.

-
- [Sloboda, 1992] Sloboda, R. S. (1992). Optimization of brachytherapy dose distributions by simulated annealing. *Medical Physics*, 19:955–964.
- [Szu e Hartley, 1987] SZU, H., Hartley, R. (1987). Fast simulated annealing. *Physics Letters A*, 122(3,4).
- [Zhu et al., 1997] Zhu, C., Byrd, R. H., Nocedal, J. (1997). L-BFGS-B: Algorithm 778: L-BFGS-B, FORTRAN routines for large scale bound constrained optimization. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 23(4):550 – 560.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)