

Estudo sobre otimização da radioterapia em pacientes com gliomas.

Érick Barbosa de Souza

Universidade Federal Fluminense
Rua 12, Vila Santa Cecília, Volta Redonda-RJ
ebsouza@id.uff.br

Gustavo Benitez Alvarez

Universidade Federal Fluminense
Rua 12, Vila Santa Cecília, Volta Redonda-RJ
benitez.gustavo@gmail.com

Tiago Araújo Neves

Universidade Federal Fluminense
Rua 12, Vila Santa Cecília, Volta Redonda-RJ
tneves@id.uff.br

RESUMO

Gliomas são tumores cerebrais altamente agressivos que invadem extensivamente o tecido normal antes do aparecimento de qualquer sintoma. O objetivo deste trabalho é construir um algoritmo genético capaz de, dado um paciente, encontrar o melhor plano de tratamento por radioterapia. Baseado na premissa de pacientes em estágio terminal, o melhor plano de tratamento é aquele que reduz ao máximo o raio do glioma. Desta forma, a medida do raio no final do período de tratamento foi utilizada como função objetivo do problema de otimização. Para obter tal medida, foi necessário implementar o método de diferenças finitas para resolver numericamente a equação que modela o fenômeno em questão. O algoritmo genético proposto foi aplicado em 15 diferentes instâncias para encontrar o melhor plano de tratamento avaliando 80 dias de tratamento. O algoritmo genético proposto foi capaz de encontrar o melhor plano de tratamento conhecido na literatura.

PALAVRAS CHAVE. Algoritmos genéticos, Modelo de glioma, Radioterapia.

Área Principal: Otimização, Modelagem Computacional

ABSTRACT

Gliomas are highly aggressive brain tumors that invade normal tissue extensively before the onset of any symptom. The objective of this work is to build a genetic algorithm to find the best radiotherapy treatment plan for a given patient. Assuming each patient are in terminal stage, the best plan is one that reduces the most of glioma radius. Thus, the glioma radius at the end of the treatment period was used as the objective function of the optimization problem. To determine the glioma radius, it was necessary to implement the finite difference method to numerically solve the equation that models this phenomenon. The proposed genetic algorithm was applied in 15 different instances to find the best treatment plan for each one, evaluating 80 days of treatment. The proposed genetic algorithm was able to find the best treatment plan presented in literature.

KEYWORDS. Genetic Algorithms, Glioma model, Radiotherapy.

Main Area: Optimization, Computational Modeling

1. Introdução

A radioterapia (American Cancer Society (2014); National Cancer Institute (2012)) é um tratamento de câncer que faz uso de altas doses de radiação para eliminar células cancerígenas e mitigar seus danos. Mas junto ao benefício oferecido pelo tratamento, o paciente pode sofrer os efeitos colaterais provenientes da exposição do organismo à radiação. Os efeitos colaterais da radioterapia ocorrem devido à aplicação de altas doses de radiação em células sadias causando ao paciente reações como náusea, fadiga, inchaço e alterações urinárias. Tais efeitos estão diretamente relacionados a área de aplicação da radiação, ou seja, a reação depende do papel da região afetada na manutenção do organismo. O tratamento pode ser realizado com o objetivo de curar, interromper ou diminuir o crescimento do câncer. Quando não é possível haver cura, o tratamento pode ser utilizado para diminuir o volume do tumor e controlar os sintomas causados pelo câncer.

A presença do câncer em tecidos humanos é indício da interrupção do funcionamento normal do organismo (Weinberg (2000)). Tumores correspondem ao aumento do volume dos tecidos. O câncer é caracterizado pela presença de um tumor maligno, que são células mutantes que se misturam com células normais (Rodrigues et al. (2011)).

Gliomas são tumores cerebrais capazes de invadir extensivamente o tecido normal antes do aparecimento de qualquer sintoma. Glioblastomas pertencem a classe de gliomas altamente agressivos, caracterizados por seu rápido crescimento e alta taxa de invasão. Na maioria dos casos chega-se a óbito com um tempo médio de sobrevivência de cerca de 10 a 12 meses depois do diagnóstico e do tratamento (Bellomo et al. (2008)). Na suspeita de um tumor cerebral recomenda-se o uso de imagens de ressonância magnética para definir características como seu tamanho e localização (Behin et al. (2003)).

O principal objetivo deste artigo é encontrar o melhor plano de tratamento por radioterapia para um paciente, este plano consiste na determinação dos dias em que ocorrerão a aplicação e a respectiva dose em cada dia. O melhor plano será aquele capaz de reduzir ao máximo o raio do glioma de um paciente em estágio terminal. Para isto será utilizado um algoritmo genético (Talbi (2009)), ferramenta de otimização que será capaz de buscar, no conjunto de soluções possíveis, a melhor solução segundo critério(s) estabelecido(s).

Os trabalhos relacionados estão divididos em modelagem matemática do câncer e algoritmos genéticos, ambos na Seção 2. Na primeira parte são apresentados trabalhos da literatura que contém o modelo reativo difusivo do crescimento do glioma. A segunda descreve os algoritmos genéticos e a utilização destes em um problema de otimização. A Seção 3 contém uma breve discussão feita sobre a relação entre o modelo matemático utilizado e a função objetivo para o problema de otimização, bem como o algoritmo genético utilizado no presente artigo. Os resultados obtidos são apresentados na Seção 4 e, finalmente, as conclusões e propostas de trabalhos futuros são apresentados na Seção 5.

2. Trabalhos relacionados

Nesta seção, serão apresentados trabalhos sobre a modelagem matemática do câncer abordando a equação reativa difusiva que descreve o crescimento do glioma. Também será apresentado um trabalho sobre aplicação de algoritmos genéticos num problema da área de saúde relacionada ao câncer.

Segundo Bellomo et al. (2008); Swanson et al. (2003), na década de 1990 o professor J. D. Murray trabalhou na questão de como medir o crescimento de um glioma. Em seu trabalho formulou o problema através de uma equação de conservação expressa sob a forma:

Taxa de variação da população de células tumorais = Difusão de células tumorais + Proliferação de células tumorais

Este conceito foi expresso por uma equação diferencial parcial assumindo que a difusão de células tumorais é descrita por um gradiente de acordo com a Lei de Fick (Murray (2002)).

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = \nabla(D\nabla c(x, t)) + \rho c(x, t) \quad (1)$$

Sendo $c(x, t)$ a concentração de células tumorais na posição x e tempo t , D em $cm^2 dia^{-1}$ o coeficiente de difusão e ρ , em dia^{-1} , o coeficiente de proliferação. A condição inicial deste modelo é $c(x, 0) = f(x)$ onde $f(x)$ define a concentração inicial de células tumorais. A condição de contorno impõe a não migração de células tumorais além das fronteiras do cérebro.

Em (Bellomo et al. (2008)) encontramos um modelo que considera também que o tumor não cresce indefinidamente. Matematicamente é inserido na equação (1) um termo contendo um coeficiente de saturação c_1 tendo seu valor aproximado em 10^8 células/ cm^3 . Este modelo é dado pela equação (2).

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = \nabla(D(x)\nabla c(x, t)) + \rho c(x, t) \left(1 - \frac{c(x, t)}{c_1}\right) \quad (2)$$

Em (Silva (2014)) a equação (1) foi utilizada para simular o crescimento de um glioma, discretizando o domínio espacial através do método de diferenças finitas e o domínio temporal pelos métodos implícitos de Euler e Crank-Nicolson. Tais métodos tiveram sua estabilidade analisada por meio da análise de Von Neumann (Pletcher et al. (2012)).

A medicina conta atualmente com equipamentos que permitem a aplicação da radiação na região do tumor de forma acurada protegendo as regiões onde se situam os tecidos sadios. Em (Goldberg et al. (2009)) encontra-se a otimização de um tratamento de radioterapia conformal tridimensional (American Cancer Society (2014); Zelefsky et al. (2001)) utilizando algoritmos genéticos multiobjetivo. Trata-se do problema da seleção das direções de feixes em teleterapia, tratamento que envolve a aplicação da radiação no tumor por meio de uma fonte radioativa externa ao paciente, tais direções devem ser escolhidas de forma que o tumor receba altas doses de radiação e os tecidos sadios sejam preservados. Para este problema a função objetivo possui uma parcela para cada classe de tecido considerado: tumor, tecidos nobres e tecidos saudáveis; com restrições relativas a dosagem máxima a todos os tecidos e dosagem mínima no tumor. No algoritmo genético implementado, a representação de uma solução é composta por um ponto alvo no corpo do paciente e um conjunto de direções.

Diante de trabalhos bem consolidados relacionados à modelagem matemática do crescimento do câncer e da utilização de algoritmos genéticos em problemas de otimização, este trabalho apresenta a otimização do plano de tratamento por radioterapia. Faz-se o uso de um simulador de crescimento de câncer como função objetivo do algoritmo genético, abordagem semelhante feita pelos autores em Alexandre et al. (2014).

3. Metodologia

A função objetivo será composta por um simulador que resolve numericamente a Equação 3 (Rockne et al. (2009)) pelo método de diferenças finitas (Pletcher et al. (2012)), determinando a evolução da concentração de células cancerígenas no domínio B , de comprimento $L = 200$ mm, e em $t > 0$.

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = D(x) \frac{\partial^2 c(x, t)}{\partial x^2} + \rho c(x, t) - R(\alpha, d(x, t))c(x, t), \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (3)$$

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

Na Equação 3 a função $c(x, t)$ representa a concentração de células cancerígenas, através desta concentração é possível determinar o raio do glioma em certo instante de tempo. A função

$R(\alpha, d(x, t))$ representa o tratamento por radioterapia, a variável α representa a sensibilidade do paciente ao tratamento e $d(x, t)$ representa a dose de radiação aplicada. Os parâmetros $D(x)$ e ρ representam o coeficiente de difusão e de proliferação respectivamente. Neste trabalho a função $D(x)$ terá valor constante em todo seu domínio (Rockne et al. (2009)).

O raio do glioma (*Raio*) pode ser colocado em função dos parâmetros presentes na Equação 3, são eles $D(x)$, ρ e $R(\alpha, d(x, t))$. Logo num problema de otimização cujo objetivo é minimizar o raio do glioma, a função objeto seria num primeiro momento a função $Raio = f(D, \rho, R(\alpha, d(x, t)))$. Como a otimização é realizada para um paciente específico, os parâmetros $D(x)$ e ρ são fixos e o raio fica em função apenas de $R(\alpha, d(x, t))$. A distribuição de $R(\alpha, d(x, t))$ ao longo dos dias altera o raio do glioma no final do período de tratamento, logo a otimização de $Raio = f(R(\alpha, d(x, t)))$ está relacionada a busca pela distribuição que reduza ao máximo o raio do glioma.

Cada solução candidata terá duas restrições, a primeira é referente ao limite de 65 Gy como dose máxima aplicada ao longo do tratamento, e a segunda é relativa a aplicação de doses de radiação não sendo realizada nos dois dias correspondentes aos finais de semana.

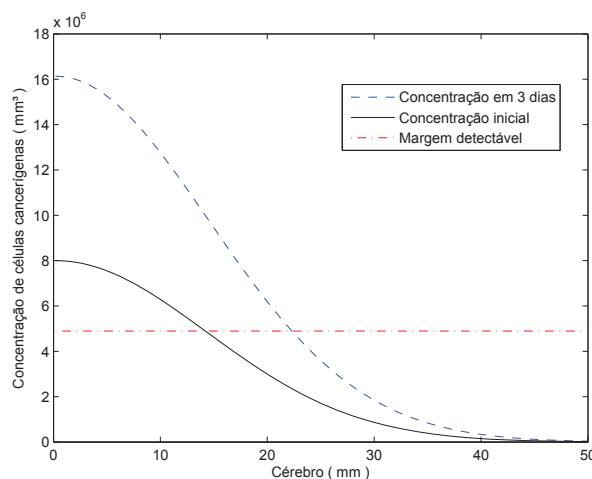


Figura 1: Concentração de células cancerígenas

A Figura 1 exibe a concentração inicial de células cancerígenas, representada pela linha contínua, e a concentração após 3 dias, representada pela linha tracejada não horizontal. A linha horizontal representa a margem detectável, desta forma não é possível detectar concentrações abaixo de 5×10^6 células/mm³, valor encontrado através da simulação dos tratamentos descritos em Rockne et al. (2009). Portanto o glioma não pode ser visualizado em toda sua extensão e o coeficiente de invisibilidade (Corwin et al. (2013)), dado por D/ρ , determina numericamente quão “invisível” um glioma pode ser.

Um algoritmo genético é proposto para encontrar a distribuição de doses, ao longo do tempo, que minimize o raio do glioma. Plano de tratamento ou distribuição de doses ao longo do tempo serão utilizados como sinônimos neste trabalho. Adotou-se como padrão o período de avaliação de oitenta dias de tratamento, ou seja, o processo de otimização considera este período para encontrar a melhor distribuição de doses. Logo, a comparação dos raios resultantes de cada tratamento é feita no último dia deste período.

3.1. Algoritmo genético

Um vetor de oitenta e uma posições foi utilizado para representar uma solução do algoritmo genético. A primeira posição do vetor é relativa ao primeiro dia e a octagésima posição ao último dia de tratamento, cada posição do vetor armazena o valor da dose de radiação, em Gy,

aplicada no dia correspondente. A última posição do vetor armazena o valor do raio do glioma, utilizado como grau de adaptação, calculado pela função objetivo.



Figura 2: Vetor solução

Algoritmo 1 Algoritmo Genético

- 1: Gere uma população inicial de N indivíduos
 - 2: Avalie esta população com a função objetivo
 - 3: Ordene a população segundo o grau de adaptação
 - 4: **enquanto** Número de gerações sem melhora < 300 **faça**
 - 5: **repita**
 - 6: Selecione dois pais pela Seleção por Torneio
 - 7: Realize o *crossover*
 - 8: **se** A condição de mutação for satisfeita **então**
 - 9: Realize a mutação
 - 10: **fim se**
 - 11: **até** Até que n filhos sejam gerados
 - 12: Avalie o grau de adaptação dos filhos gerados
 - 13: Introduza os filhos gerados na população
 - 14: **se** Número de gerações sem melhora for múltiplo de 60 **então**
 - 15: Substitua 1/4 dos piores indivíduos por novos indivíduos gerados aleatoriamente
 - 16: **fim se**
 - 17: Selecione a nova população
 - 18: **fim enquanto**
 - 19: Retorne o(s) melhor(es) indivíduo(s)
-

No Algoritmo 1 pode-se verificar os passos seguidos na otimização do plano de tratamento de câncer. Inicia-se com a geração de 256 indivíduos seguido de sua avaliação. Após esta geração o algoritmo entra numa repetição onde a condição de parada é o não surgimento de uma solução mais bem adaptada em 300 gerações. Dentro desta repetição há uma estrutura de repetição que gera 10 novos indivíduos, processo que tem início com a seleção de dois indivíduos e em seguida a realização do *crossover* gerando um novo indivíduo. Cada indivíduo gerado tem 20% chance de sofrer mutação, processo que consiste na eliminação, criação ou realocação de valores nas posições do vetor solução. Vale lembrar que os termos “indivíduo” e “solução” neste trabalho são utilizados como sinônimos.

Após a geração dos 10 indivíduos, cada um é avaliado e em seguida são inseridos na população. Para evitar a convergência prematura do algoritmo, foi implementado um mecanismo de diversificação. Se em 60 gerações não houver o surgimento de uma solução mais adaptada que o melhor indivíduo então 1/4 da população, correspondente aos piores indivíduos, é substituída por novos indivíduos gerados aleatoriamente. O algoritmo repete todos os passos até que a condição de parada seja atendida. As melhores soluções estarão contidas na população final.

No processo de *crossover* cada posição do novo vetor solução é gerada pela média ponderada do valor da posição correspondente nos vetores que lhe dão origem, sendo que as cinco primeiras posições recebem 80% do maior valor e 20% do menor valor e a partir da sexta posição

troca-se o peso do maior e menor valor, cada posição recebe 20% do maior valor e 80% do menor valor. Este processo não garante que a soma das doses da solução gerada seja igual ou inferior a 65 Gy, considerada dose máxima, para isso um algoritmo de correção é aplicado logo após o *crossover*.

4. Resultados

A convergência do algoritmo proposto foi verificada para uma instância de teste, pois é necessário certificar que o algoritmo genético encontre pelo menos a melhor solução já conhecida a partir de uma população inicial com indivíduos com grau de adaptação inferior. A distribuição das doses aplicadas terá valor nulo em todas as posições múltiplas de 6 e 7 do vetor solução, tais posições correspondem aos finais de semana quando não ocorre tratamento.

O parâmetro α , que representa a sensibilidade ao tratamento por radioterapia, será igual a 0.0305 Gy^{-1} para todas as instâncias utilizadas neste capítulo. Todo o processo de otimização e simulação de crescimento do glioma foi implementado em ambiente *MatLab*[®] da *Mathworks*.

4.1. Verificação da convergência do algoritmo genético

Nesta verificação de convergência será considerado o paciente de parâmetros D e ρ com $1.43 \text{ cm}^2/\text{ano}$ e $16.25 /\text{ano}$ respectivamente e o raio inicial do glioma com 14 mm . Em Rockne et al. (2009) os autores simularam a aplicação de seis tratamentos com diferentes fracionamentos de dose, aplicando a dose total em uma ou até quarenta e cinco frações em dias consecutivos excluindo os finais de semana.

A convergência do Algoritmo Genético implementado foi testada da seguinte forma: Conhecido o melhor tratamento e seu respectivo raio para este paciente, o algoritmo deverá ser capaz de convergir para este resultado a partir de uma população inicial de soluções que não contenha o melhor raio conhecido. Com melhor tratamento conhecido, o paciente citado nesta seção possui o raio do glioma medindo aproximadamente 18 mm no final dos oitenta dias de simulação.

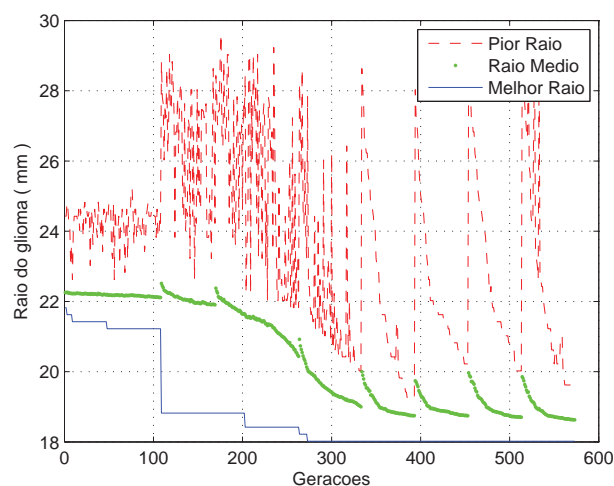


Figura 3: Convergência do raio da população

A Figura 3 exibe a convergência do melhor raio da população no melhor raio conhecido. A linha azul contínua no gráfico mostra o melhor raio da população enquanto a linha vermelha tracejada exibe o pior raio.

A população inicial possui indivíduos com raios superiores ou iguais a 22 mm conforme foi estipulado e pode ser conferido na Figura 4(a). A linha azul na Figura 3 não está acima de 22 mm pois a plotagem é feita somente para os indivíduos gerados, ou seja, o gráfico não contém raios da população inicial. A linha vermelha tracejada oscila periodicamente devido a constante substituição de 1/4 da população por novos indivíduos gerados periodicamente para proporcionar

o aumento da diversidade da população. A distribuição do raio da população da última geração é exibida na Figura 4(b)

A população inicial não apresenta raios maiores que 22 *mm* em valores inteiros, ou seja, o maior raio da nova população não alcança nem mesmo o valor de 23 *mm*. A população final possui alta concentração de indivíduos com raio próximo ao melhor valor conhecido, o que significa que o algoritmo foi capaz de gerar indivíduos mais bem adaptados em aproximadamente 650 gerações variando o melhor raio em 4 *mm* da população inicial à final.

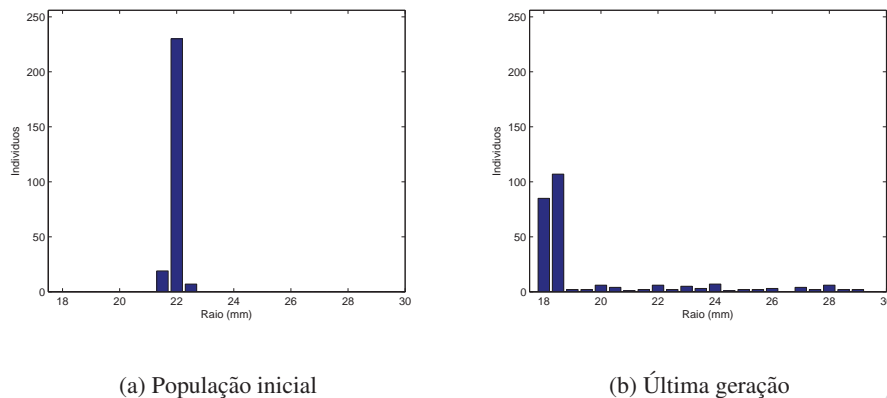


Figura 4: Distribuição dos raios da população

4.2. Instâncias

As instâncias utilizadas neste trabalho são descritas na Tabela 1, nela estão contidos os parâmetros D e ρ de cada instância e a variação do raio do glioma no final do período de tratamento, sendo o raio inicial comum a todas as instâncias medindo 14 *mm*.

O coeficiente de proliferação ρ influencia significativamente no crescimento do raio do glioma. Na Tabela 1 é possível observar a correlação entre a variação do raio do glioma após oitenta dias sem aplicação de nenhuma terapia. As instâncias 2 e 6 possuem os maiores coeficientes de proliferação e também a maior variação do raio do glioma. Apesar da instância 6 possuir maior índice de proliferação, a instância 2 combina a alta proliferação com alta difusão levando a um crescimento superior a instância 6. As instâncias com os menores índices de proliferação apresentaram, sem exceção, as menores variações do raio de todo o grupo.

Instância	D (mm^2/ano)	ρ (1/ano)	Δr (mm)
1	19.4	57.3	38.9
2	316.7	173.6	99.7
3	5.1	12.3	13.0
4	17.4	15.4	15.8
5	11.5	64	41.3
6	1.3	272.7	96.1
7	50.7	13.9	15.4
8	21	18.8	18.4
9	3.9	5.5	6.8
10	0.3	81.7	47.3
11	15.2	26.7	23.2
12	47.1	17.3	17.8
13	13	15.8	16.0
14	29.4	5.1	6.6
15	5	7.3	8.6

Tabela 1: Instâncias utilizadas no trabalho

É sabido que o tumor cresce de forma exponencial. As Figuras 5(a) e 5(b) apresentam os gráficos do crescimento do glioma das instâncias 6 e 14 em oitenta dias sem a presença de

nenhuma terapia, estas instâncias foram escolhidas por apresentarem o maior e o menor coeficiente de proliferação respectivamente.

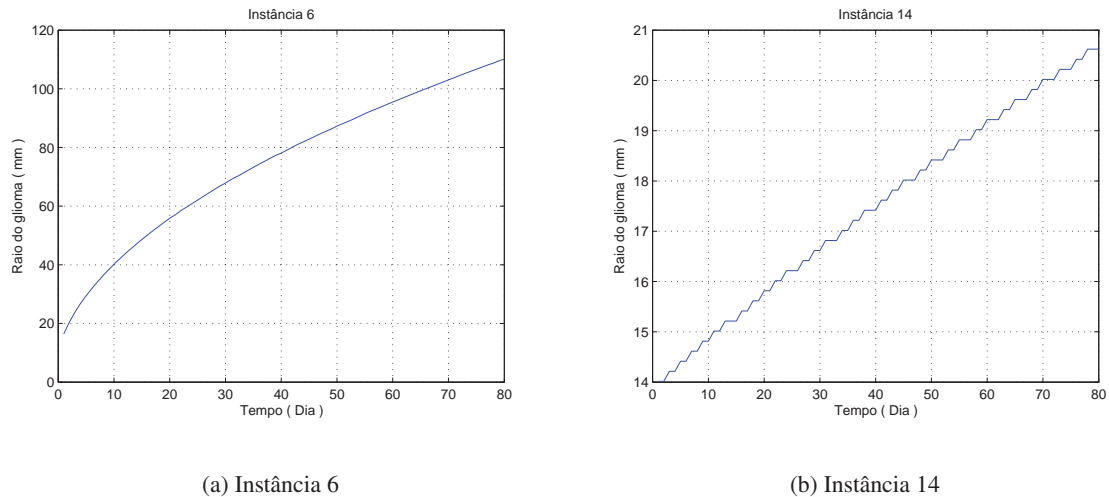


Figura 5: Crescimento do raio do glioma sem terapia

Na Figura 5, enquanto o raio do glioma da instância 6 apresenta um crescimento exponencial, a instância 14 apresentam um crescimento quase linear. Isso acontece pelo fato da variação do raio da instância 6 ser dezesseis vezes maior que o da instância 14. Enquanto no mesmo horizonte de tempo visualizamos a variação de 96 *mm* da primeira, visualizamos uma variação de apenas 6.6 *mm* da segunda.

4.3. Otimização

Num tratamento por radioterapia o objetivo é maximizar os efeitos da radiação no tumor e minimizar os efeitos nocivos aos tecidos sadios. Geralmente estes dois objetivos são alcançados aplicando diariamente dosagens de 1 a 2.5 *Gy*. Neste trabalho, os efeitos nocivos a saúde serão negligenciados (Rockne et al. (2009)) devido ao fato dos pacientes estarem em estágio terminal, logo o melhor plano de tratamento será aquele que reduz ao máximo o raio do glioma do paciente em tratamento.

A otimização utilizou um tratamento no qual são aplicadas doses apenas em dias de semana e que tem como único objetivo diminuir o raio do tumor, mas a dose máxima aplicada em todo o tratamento deve ter um limite superior. No artigo Rockne et al. (2009) os autores utilizaram 61,2 *Gy* +5% como dose máxima, sendo 61,2 *Gy* distribuída ao longo da(s) semana(s) de tratamento e 5% deste valor aplicado como dose de reforço no último dia. A aproximação feita nesta otimização foi que a dosagem máxima deveria ser 65 *Gy*, tal aproximação não interferiu na comparação entre os tratamentos encontrados com o melhor apresentado pela literatura.

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

Instância	MTL	A.G.		Erro(%)
		Média	D. Padrão	
1	46.65	46.65	0	0.00%
2	109.31	109.71	0	0.36%
3	11.81	11.41	0	3.51%
4	16.62	16.42	0	1.22%
5	49.45	49.45	0	0.00%
6	107.31	107.71	0	0.37%
7	14.41	14.21	0	1.39%
8	20.82	20.62	0	0.97%
9	0	0	0	0.00%
10	56.26	56.26	0	0.00%
11	28.03	27.99	0.09	0.14%
12	19.22	19.06	0.09	0.84%
13	17.22	17.02	0	1.18%
14	0	0	0	0.00%
15	0	0	0	0.00%

Tabela 2: Comparação dos raios do glioma

O fracionamento de doses que minimizou o raio do glioma foi igual para todas as instâncias, a dose total sendo fracionada em cinco doses e aplicada em cinco dias consecutivos. A exceção acontece para as instâncias 9, 14 e 15 que, pelo fato do raio não crescer rapidamente, possuem maiores combinações de fracionamento que atingem um valor não detectável. As Figuras 6(a) e 6(b) mostram o histograma da distribuição da média das doses de toda a população do Algoritmo Genético, para a instância 3 o menor raio ocorreu com o melhor tratamento encontrado e para a instância 15, devido a sua baixa velocidade de crescimento, o melhor raio ocorreu para distribuições de doses diferentes do melhor conhecido.

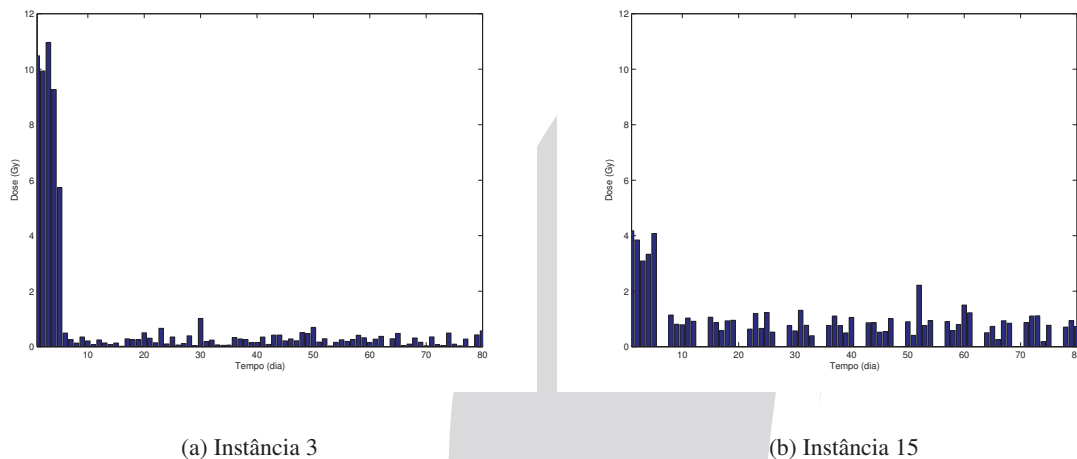


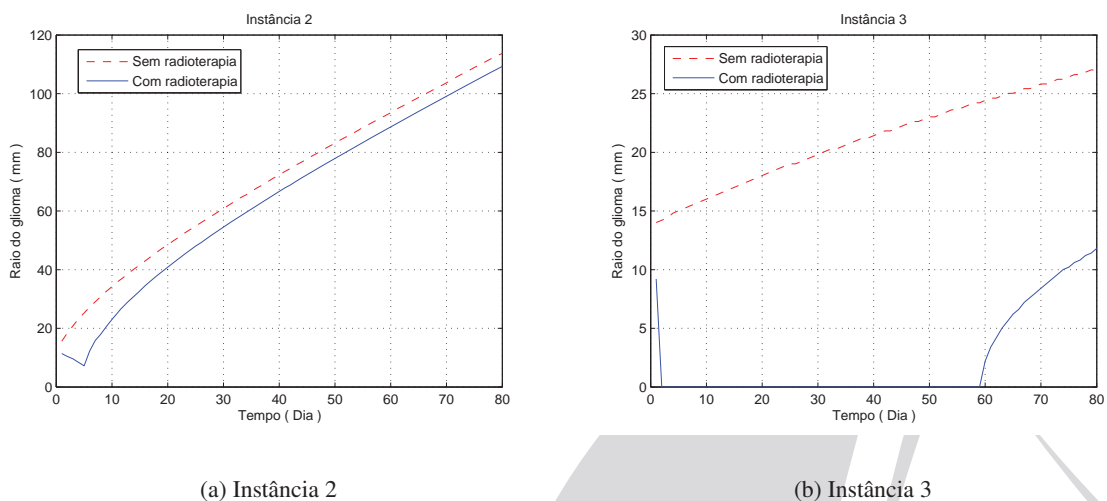
Figura 6: Distribuição da média das doses de toda a população do Algoritmo Genético

Para algumas instâncias o tratamento apresentou elevada eficácia no objetivo de máxima redução do raio do glioma. Na Tabela 3 é possível ver a comparação entre o raio do glioma com e sem tratamento, sendo que o raio sempre é menor na presença da radioterapia. A última coluna da tabela apresenta o índice que mede o quão ineficaz foi o tratamento para determinada instância, ou seja, quanto maior este índice menor é a variação do raio do glioma entre a aplicação ou não da radioterapia.

Na visualização da evolução do crescimento do raio do glioma com e sem radioterapia é possível observar as diferenças descritas na Tabela 3. As Figuras 7(a) e 7(b) exibem o comportamento do raio do glioma ao longo do tempo das instâncias 2 e 3 respectivamente.

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

Tabela 3: Ineficácia da terapia em cada instância



(a) Instância 2

(b) Instância 3

Figura 7: Crescimento do raio do glioma com e sem terapia

O melhor tratamento encontrado para a instância 2 teve sua ineficácia avaliada em 96%, ou seja, o raio atingido pelo glioma no melhor tratamento corresponde a 96% do raio do glioma sem a aplicação de nenhum tratamento. No gráfico de crescimento da Figura 7(a) é possível verificar que o crescimento do glioma é muito similar com ou sem tratamento. A instância 6 possui comportamento similar, a variação do raio do glioma para esta é ainda menor. Estas duas instâncias possuem os maiores coeficientes de proliferação de todo o grupo, no tratamento da instância 2 o glioma atinge seu tamanho inicial em menos de dez dias.

A instância 3 ilustra o comportamento mais comum das instâncias do grupo, em geral o melhor tratamento faz com que o glioma atinja um valor abaixo da margem detectável por um período de aproximadamente 40 a 60 dias e em seguida assume valores detectáveis, a partir deste valor é possível acompanhar o crescimento do glioma. No caso da instância 3 o glioma assume o valor inicial em pouco mais que 80 dias após a primeira dose administrada.

No comportamento do raio do glioma assumido pelas instâncias 9, 14 e 15 não é possível visualizar o crescimento do glioma em oitenta dias após a primeira dose administrada. Estas instâncias possuem os menores coeficientes de proliferação e consequentemente as menores taxas de crescimento em relação ao grupo estudado. O melhor tratamento para estas instâncias possui índice de ineficácia de 0%, ou seja, o tratamento foi capaz de reduzir ao máximo o raio do glioma

por todo período observado.

5. Conclusões e Trabalhos Futuros

Através de um modelo matemático que descreve o crescimento de um glioma considerando os efeitos da radioterapia, foi possível realizar a otimização do plano de tratamento por radioterapia. O algoritmo genético implementado foi capaz de encontrar o melhor resultado descrito na literatura.

A equação reativa difusiva proposta em Rockne et al. (2009) que descreve o crescimento do glioma em resposta a aplicações de doses de radioterapia foi utilizada como ferramenta fundamental. A grande vantagem deste modelo é a relativa pequena quantidade de parâmetros que descreve um único paciente, permitindo que a comunidade científica utilize o modelo sem necessitar de uma grande quantidade de parâmetros de entrada.

As simulações de crescimento do glioma em resposta a radioterapia foram realizadas utilizando o modelo de Swanson, que é um modelo contínuo. Para resolver numericamente, foi necessário transformar o modelo original num modelo discreto e para isso foi utilizado o método de Crank-Nicolson implementado no ambiente *MatLab*[®]. O código implementado foi validado com os resultados obtidos pelos autores em Rockne et al. (2009).

Para encontrar o melhor plano de tratamento foi proposto um algoritmo genético. Foram necessários vários testes de refinamento para que se encontrasse os operadores de *crossover* e mutação além dos parâmetros como taxa de mutação, número de indivíduos na população inicial, número de filhos a cada geração, tamanho do grupo selecionado e os algoritmos de reposição e seleção. Estes parâmetros e algoritmos auxiliares estão diretamente relacionados a convergência do algoritmo genético.

A convergência do algoritmo genético foi validada uma vez que o algoritmo é capaz de encontrar a melhor solução conhecida para um paciente iniciando uma população com soluções de baixa qualidade. Para isto foi proposto um algoritmo que retira as soluções mais bem adaptadas da população inicial e partindo desta população o algoritmo foi capaz de encontrar a melhor solução descrita na literatura para este paciente.

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

Como trabalho futuro, modelos matemáticos mais precisos como a equação reativa difusiva não linear Bellomo et al. (2008), podem ser usados com o propósito de encontrar o melhor tratamento por radioterapia. Modelos mais avançados permitem a pesquisa alcançar resultados mais precisos.

Ainda como trabalho futuro, a otimização pode ser feita também, com este mesmo *framework*, para diferentes tipos de tratamentos de câncer, bem como combinações destes. A literatura contém modelos de crescimento de glioma incluindo efeitos da quimioterapia, este pode ser um importante ponto de partida para a otimização de um outro tipo de tratamento.

Outro possível trabalho futuro é relacionado à otimização do plano de tratamento considerando os efeitos nocivos da radiação utilizando a otimização multiobjetivo, como foi feito pelos autores em Corwin et al. (2013). Neste caso o melhor tratamento será aquele que minimize os danos da radiação em tecidos sadios e que maximize os efeitos da radiação em células cancerígenas.

Referências

- American Cancer Society. The science behind radiation therapy, 2014.
- National Cancer Institute. Radiation therapy and you. NIH Publication No. 12-7157, 2012.
- Alexandre, R. F., Mendes, J. B., Campelo, F. e Vasconcelos, J. A. SIMMIM: Uma ferramenta para simulação, otimização e auxílio à tomada de decisões em ambientes de minas a céu aberto. *Anais do XLVI Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional*, 2014.
- Behin, A., Hoang-Xuan, K., Carpentier, A. F. e Delattre, J.-Y. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, 361(9354):323–331, 2003.
- Bellomo, N., Chaplain, M. e Angelis, E. *Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy*. Birkhauser Boston, 1^a edição, 2008.
- Corwin, D., Holdsworth, C., Rockne, R. C., Trister, A. D. , Mrugala, M. M., Rockhill, J. K., Stewart, R. D., Phillips, M. e Swanson, K. R. Toward patient-specific, biologically optimized radiation therapy plans for the treatment of glioblastoma. *PloS one*, 8(11):e79115, 2013.
- Goldberg, M. C., Goldberg, E. F. G., Mendes, C. R. A., Araújo, F. S. L. N., Corso, G. e Osti, N. M. Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3d. *Pesquisa Operacional*, 29(2):239–267, 2009.
- Murray, J. D. *Mathematical Biology: I. An Introduction*, volume 17 da série *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, New York, USA, 2002.
- Pletcher, R. H. , Tannehill, J. C. e Anderson, D. *Computational fluid mechanics and heat transfer*. CRC Press, 2012.
- Rockne, R., Alvord Jr, E. C. , Rockhill, J. K. e Swanson, K. R. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of mathematical biology*, 58(4-5):561–578, 2009.
- Rodrigues, D. S., Mancera, P. F. A. e Pinho, S. T. R. Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução. *Notas em Matemática Aplicada, e-ISSN*, p. 2236–5915, 2011.
- Silva, J. J. Modelagem computacional aplicada ao tratamento de câncer via medicina nuclear. Dissertação de mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.
- Swanson, K. R. , Bridge, C., Murray, J. D. e Alvord Jr, E. C. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the neurological sciences*, 216(1):1–10, 2003.
- Talbi, E.-G. *Metaheuristics: from design to implementation*. John Wiley & Sons, 2009.
- Weinberg, R. A. Uma célula renegada: como o câncer começa. *Tradução Maria Luiza X. de A. Borges. Rio de Janeiro: Rocco*, 2000.
- Zelevsky, M. J., Fuks, Z., Hunt, M., Lee, H. J., Lombardi, D., Ling, C. C., Reuter, V. E., Venkatraman, E. S. e Leibel, S. A. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *The Journal of urology*, 166(3): 876–881, 2001.