

ALGORITMO EVOLUCIONÁRIO PARA OTIMIZAÇÃO DO PLANO DE TRATAMENTO EM RADIOTERAPIA CONFORMAL 3D

Marco César Goldberg*

Elizabeth Ferreira Gouvêa Goldberg

Carlos Raoni de Alencar Mendes

Frederiko Stenio Luiz Neves de Araújo

Gilberto Corso

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Natal – RN, Brasil

marco_cgold@yahoo.com.br

Nuruara Mara Osti

Hospital dos Servidores do Estado de São Paulo

São Paulo – SP, Brasil

* *Corresponding author* / autor para quem as correspondências devem ser encaminhadas

Recebido em 02/2007; aceito em 04/2009 após 2 revisões

Received February 2007; accepted April 2009 after 2 revisions

Resumo

O planejamento do tratamento por radioterapia tem por objetivo atingir um volume alvo com altas doses de radiação tomando cuidado para não expor órgãos sadios a doses elevadas. É, portanto, muito importante que se encontre um balanço ideal entre esses objetivos conflitantes. O presente trabalho relata um modelo de programação matemática multiobjetivo e introduz um Algoritmo Transgenético para o problema de seleção do direcionamento dos feixes de radiação no planejamento em radioterapia conformal 3D. A seleção das direções dos feixes é feita através de uma técnica denominada de isocentros variáveis. Com a finalidade de testar o potencial do algoritmo desenvolvido, realiza-se um experimento comparativo com um Algoritmo Genético Multiobjetivo. O experimento computacional obtém dados quantitativos e qualitativos que são analisados no trabalho.

Palavras-chave: radioterapia conformal 3D, otimização do posicionamento de irradiadores, algoritmo transgenético.

Abstract

The radiotherapy treatment planning aims to achieve a target volume with high doses of radiation taking care not to expose healthy organs to high doses. It is therefore very important to find an optimal balance between these conflicting goals. This paper reports a mathematical model of multiobjective programming and presents a Transgenetic Algorithm for the problem of selecting the direction of radiation beams in 3D conformal radiotherapy planning. The selection of beams directions is done with a technique called variable isocenters. In order to test the potential of the developed algorithm, a comparative experiment with a multiobjective genetic algorithm was done. The computational experiment obtains quantitative and qualitative data that are analyzed in this paper.

Keywords: 3D conformal radiotherapy, beam position optimization, transgenetic algorithm.

1. Introdução

A radioterapia é o uso clínico da radiação ionizante como parte do tratamento de câncer. Seu objetivo é eliminar as células cancerosas ou, pelo menos, impedir que elas se proliferem. Provavelmente, o tumor é circundado por tecidos sãos, portanto, cuidados especiais são necessários para evitar danos irreversíveis que reduzam a qualidade de vida do paciente. Nesse sentido são empregadas cada vez mais técnicas computacionais avançadas para o planejamento do tratamento de modo a otimizar a entrega de radiação. A radioterapia conformal 3D, sob o ponto de vista matemático, envolve a solução de problemas de otimização multiobjetivo NP-Difíceis de grande porte (Hamacher & Küfer, 2002; Ehr Gott & Johnston, 2003). Dentre tais problemas encontra-se o problema da seleção de um conjunto de direções para os feixes de radiação. Na prática, a determinação do conjunto ótimo de direções é um dos mais difíceis no planejamento de radioterapia (Gustafsson *et al.*, 1994). Na tentativa de superar a complexidade de solução desse problema, nos últimos anos algumas estratégias receberam especial atenção dos pesquisadores: *i*) especializar o modelo e o algoritmo para a solução de casos específicos (Rowbottom *et al.*, 1998); *ii*) utilizar abordagens aproximativas que possam explorar uma boa iteração homem x sistema de tomada de decisão (Aubry *et al.*, 2006; Monz *et al.*, 2008); *iii*) incorporar informações obtidas *a priori* sobre o problema para melhorar a performance dos algoritmos (Pugachev & Xing, 2002). Na linha *ii*) tem-se admitido, inclusive, a possibilidade do uso de abordagens menos precisas (Engel & Tabbert, 2005), desde que sejam flexíveis e permitam que o especialista humano possa atuar sobre o modelo com facilidade para melhorar suas soluções (Thieke *et al.*, 2007).

O presente trabalho se contextualiza no esforço de desenvolvimento de algoritmos flexíveis e de caráter generalista para o problema no qual são considerados múltiplos objetivos. A fim de alcançar a habilidade de gerar o maior número possível de soluções não dominadas para o problema bem como a de enfrentar restrições associadas a diversas e diferentes geometrias, a pesquisa possui aspectos inovadores. O primeiro reside na definição do ponto de referência para as direções dos feixes constantes no plano de tratamento, chamado de isocentro. Em muitos trabalhos o isocentro é considerado como o centro de massa do volume alvo que é, em geral, o tumor. Entretanto, não existem evidências que o centro de massa considerado como o isocentro seja a melhor estratégia (Holder & Salter, 2005). Na abordagem proposta no atual trabalho, diferentes isocentros são associados às direções de irradiação. O segundo reside no fato do algoritmo proposto ter sido projetado para conciliar, futuramente, simultaneamente as alternativas *ii*) e *iii*) do parágrafo anterior através do tipo inovador de algoritmo evolucionário adotado. É desenvolvida uma estratégia de discretização da região alvo da irradiação, bem como uma formulação para o problema da seleção das direções de feixes de radiação através de programação multiobjetivo.

O algoritmo proposto neste trabalho pertence à classe dos Algoritmos Transgenéticos. Estes algoritmos são evolucionários e realizam uma busca estocástica simulando interações endossimbióticas entre um hospedeiro e uma população de endossimbiontes. A troca de informações entre o contexto do hospedeiro de dos endossimbiontes é realizada através de entidades chamadas vetores transgenéticos que são inspirados em mecanismos naturais de compartilhamento genético. Esses algoritmos possuem a vantagem de poderem incorporar informações obtidas *a priori*, sem que as mesmas sejam perdidas ou corrompidas em operações de recombinação como em outros algoritmos evolucionários.

Para ancorar os resultados que são alcançados pelo Algoritmo Transgenético, a pesquisa desenvolveu um algoritmo genético de *benchmarking* baseado no algoritmo de Haas *et al.*

(1998), todavia modificado de forma a empregar a técnica de isocentro variável. A escolha da abordagem de Haas *et al.* (1998) deveu-se a melhor adequação desse algoritmo ao encaminhamento da solução com ênfase na geometria do problema. Os algoritmos são aplicados a quatro casos reais e os resultados obtidos com as duas abordagens são comparados.

Na seção 2 são descritas algumas notações preliminares sobre programação multiobjetivo. A seção 3 descreve alguns conceitos básicos e os trabalhos referentes ao problema abordado. O modelo adotado nesse trabalho é descrito na seção 4. O Algoritmo Genético Multiobjetivo é descrito na seção 5. A proposta considerando Algoritmos Transgenéticos é apresentada na seção 6. A descrição da metodologia de teste, as instâncias e os resultados computacionais são descritos na seção 7. Finalmente, conclusões são apresentadas na seção 8.

2. Notações Preliminares em Programação Multiobjetivo

O problema geral de minimização multiobjetivo (sem restrições) pode ser descrito como

$$\text{“minimizar” } f(x) = (f_1(x), \dots, f_k(x)), \text{ sujeito a } x \in X$$

onde x é um vetor solução e X é um conjunto finito de soluções viáveis. A função $f(x)$ mapeia o conjunto X em \mathbb{R}^Q , $Q > 1$ sendo o número de objetivos. Uma vez que, em geral, não existe uma única solução ótima para o problema, a palavra “minimizar” deve ser entendida em um outro contexto. Define-se $z = (f_1(x), \dots, f_Q(x))$ o vetor objetivo da solução x e Z o espaço objetivo Q -dimensional do problema. Considere $z^1 = (z_1^1, \dots, z_Q^1)$ e $z^2 = (z_1^2, \dots, z_Q^2)$, $z^1, z^2 \in Z$ dois vetores objetivo. Algumas definições de dominância são descritas a seguir.

- $z^1 \succ z^2$ (z^1 domina z^2) se z^1 não é pior que z^2 em qualquer objetivo e é melhor em pelo menos um objetivo
- $z^1 \succ \succ z^2$ (z^1 domina estritamente z^2) se z^1 é melhor que z^2 em todos os objetivos
- $z^1 \succeq z^2$ (z^1 domina fracamente z^2) se z^1 não é pior que z^2 em qualquer objetivo
- $z^1 \parallel z^2$ (z^1 e z^2 não são comparáveis) se nem z^1 domina z^2 e nem z^2 domina z^1
- $z^1 \sim z^2$ (z^1 e z^2 são indiferentes) z^1 e z^2 são iguais em todos os objetivos

Deseja-se encontrar soluções que não sejam dominadas por outras no espaço objetivo. Uma solução x é dita Pareto ótima se e somente se seu vetor objetivo não é dominado pelo vetor objetivo de qualquer outra solução $y \in X$. O conjunto de todas as soluções Pareto ótimas é chamado de *conjunto ótimo de Pareto* e sua imagem no espaço objetivo é chamada de *fronteira ótima de Pareto*.

Na prática, encontrar o conjunto ótimo de Pareto é uma tarefa muito difícil, uma vez que para muitos problemas, encontrar uma única solução Pareto ótima é NP-difícil. Nesses casos, a pesquisa se direciona ao desenvolvimento de métodos que obtenham aproximações do conjunto ótimo de Pareto. Uma aproximação do conjunto de Pareto é composta de vetores solução que são incomparáveis entre si. De forma análoga define-se uma aproximação da fronteira ótima de Pareto. Considere $A \subseteq Z$ um conjunto de vetores objetivo. A é dito um *conjunto de aproximação* se todo par de elementos de A for incomparável. Os conceitos de dominância podem ser estendidos à comparação de conjuntos de aproximação. Considere dois conjuntos de aproximação A_1 e A_2 . Pode-se dizer que A_1 domina A_2 ($A_1 \succ A_2$) se todo

vetor objetivo de A_2 for dominado por no mínimo um vetor objetivo de A_1 . As demais relações são definidas da mesma forma. Também é possível dizer que A_1 é *melhor que* A_2 ($A_1 \triangleright A_2$) se $A_1 \succeq A_2$ e $A_1 \neq A_2$. Dois conjuntos de aproximação são incomparáveis ($A_1 \parallel A_2$) se nem $A_1 \succeq A_2$ e nem $A_2 \succeq A_1$. Um conjunto de aproximação é, portanto, melhor que outro se todo vetor objetivo do segundo é fracamente dominado por algum vetor objetivo do primeiro e se o primeiro contém, no mínimo, um elemento que não seja fracamente dominado por qualquer elemento do segundo.

Essas definições são utilizadas para analisar se o conjunto de aproximação resultante da saída de um algoritmo é melhor que outro resultante de algum outro método.

Dada a dificuldade de solução dos problemas com múltiplos objetivos, nos últimos anos diversas abordagens metaheurísticas têm sido propostas para os mesmos. O trabalho de Coello *et al.* (2002) apresenta uma atualizada revisão bibliográfica de algoritmos evolucionários na solução de problemas combinatórios. O trabalho de Ehrgott & Gandibleux (2004) revisa os principais algoritmos não evolucionários da literatura.

3. Problema da Seleção das Direções de Feixes em Teleterapia

O Instituto Nacional do Câncer para 2008 aponta que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer no Brasil, dos quais 231.860 entre homens e 234.870 entre as mulheres. No mundo são aproximadamente 11 milhões de casos. No Brasil, segundo a organização Pan-Americana de Saúde, cerca de 60% dos casos diagnosticados implicarão em alguma forma de tratamento com radioterapia (Portal da Saúde, 2008). No mundo, tal percentual gira em torno de 50% dos casos (Stewart & Kleihues, 2000).

O tratamento radioterápico pode ser subcategorizado em duas abordagens gerais: a braquiterapia e a teleterapia (Holder & Salter, 2005). A braquiterapia, que está fora do escopo deste trabalho, é a forma de tratamento em que pequenas sementes radioativas ou fontes de radiação são depositadas ou implantadas no corpo do paciente. A teleterapia, objeto do presente artigo, envolve a aplicação de radiação no tumor através de uma fonte radioativa externa ao paciente. A radiação pode ser gerada por um acelerador linear, por um gerador de prótons ou por uma fonte radioativa – normalmente cobalto 60. No planejamento de um tratamento via teleterapia é fundamental definir a intensidade e o posicionamento dos feixes de radiação ao longo das seções de tratamento. É interessante que a dose a ser depositada sobre o tecido maligno seja fracionada e entregue em seções diversas que vão corresponder a determinadas posições e intensidades dos feixes (Crooks *et al.*, 2002). Ao variar as posições e intensidades dos feixes durante as seções de tratamento, a dose de radiação poderá ser distribuída sobre os tecidos sãos e concentrada sobre o tumor. Uma revisão bibliográfica abordando aspectos básicos da definição do problema de planejamento em radioterapia é apresentada por Shepard *et al.* (1999). Os autores também testam diversas funções objetivo e restrições a fim de construir uma formulação que possua bom desempenho para uma ampla classe de casos específicos.

Os equipamentos de teleterapia conformal utilizados hoje na maioria dos hospitais brasileiros, possuem colimadores com múltiplas lâminas. Tais equipamentos permitem que a entrega da radiação na região do tumor seja bastante acurada e, ao mesmo tempo, protegem as regiões onde se situam os órgãos sadios. Os colimadores são equipamentos dotados de lâminas móveis capazes de conformar a região do tumor e bloquear certas áreas do feixe de

radiação. Com essa tecnologia, a radiação se conforma à geometria do tumor, de forma que um feixe de radiação possua exatamente a forma do tumor divisado sob o ponto de vista do irradiador qualquer que seja sua posição no espaço.

O tratamento por teleterapia é um processo efetuado em múltiplas etapas (Horwitz & Hanks, 2000) que envolve, normalmente, a aquisição de dados do paciente tais como imagens tomográficas ou de ressonância magnética, o planejamento tridimensional da distribuição da dose de radiação, a otimização do tratamento e sua execução.

Devido à complexidade do processo, o projeto do tratamento é, usualmente, dividido em três estágios: *i*) seleção das posições de irradiação, *ii*) escolha dos tempos de exposição para as direções selecionadas na primeira fase, e *iii*) escolha de uma sequência para a entrega da radiação. Um grande esforço de pesquisa foi concentrado no problema da segunda etapa devido a existirem técnicas de otimização imediatamente aplicáveis ao mesmo (Ehrgott *et al.*, 2008). Entretanto, técnicas de otimização também são extremamente úteis para os problemas das duas outras etapas. O foco deste trabalho encontra-se no primeiro problema, conhecido como problema geométrico ou problema da seleção. O problema consiste em encontrar um número de direções (ângulos) de entrega da radiação de modo que o tumor receba altas doses de radiação e que os órgãos sadios sejam preservados. Neste trabalho, por questões de simplicidade, são consideradas seções do corpo do paciente com duas dimensões. Deste modo, fatias da anatomia são representadas por imagens tomográficas que juntas permitem a reconstrução tridimensional do volume considerado.

Um dos primeiros trabalhos a abordar o problema da seleção da orientação dos feixes foi apresentado por Söderstrom & Brahme (1992), onde os autores investigam o problema da determinação da escolha da função objetivo para avaliar um conjunto de feixes. O trabalho se concentra na forma e tamanho do volume alvo, sem considerar os órgãos sadios em risco. Outros trabalhos iniciais que abordaram temas correlatos foram apresentados por Bortfeld & Schlegel (1993), Söderstrom *et al.* (1993) e Stein *et al.* (1997). Chen & Hu (2003) investigam um caso particular do problema de seleção: o problema do feixe ótimo. Eles apresentam técnicas geométricas para desenvolver algoritmos para o problema em duas e três dimensões. Ehrgott *et al.* (2008) apresentam um modelo geral que unifica diversas abordagens matemáticas propostas para o problema.

Diversos métodos exatos e heurísticos foram propostos para o problema da orientação dos feixes. Algoritmos de programação inteira são apresentados por Lim *et al.* (2002), Lee *et al.* (2003) e Ferris *et al.* (2006). Um estudo do comportamento de distribuições de doses como função das configurações de feixes é apresentado por Wang *et al.* (2003, 2004). Os autores utilizam um algoritmo exaustivo para gerar todas as possíveis combinações de m feixes dentro de um conjunto de n feixes com espaçamentos idênticos. Como o cálculo exato da dose de radiação em tais circunstâncias tem um alto custo computacional, os autores, a fim de definir a melhor configuração de feixes, realizam um cálculo aproximado das doses. Um algoritmo heurístico iterativo é apresentado por Woudstra & Heijmen (2003), onde a viabilidade clínica do método proposto é investigada no tratamento de tumores de pâncreas. O objetivo do algoritmo é construir um plano de tratamento onde as restrições de prescrição de dose no tumor e nos órgãos em risco sejam obedecidas. Uma função de escore é proposta para favorecer as soluções que menos se aproximem das restrições impostas. Heurísticas com base em cobertura de conjuntos (Ehrgott & Johnston, 2003), funções de escore (Pugachev & Xing, 2001; Söderstrom & Brahme, 1992) e técnicas de compressão de imagens (Gersho & Gray, 1991) são analisadas e comparadas no trabalho de Acosta *et al.* (2005).

A abordagem com a consideração de múltiplos objetivos, cuja base de contribuição para o problema já havia sido delineada desde os anos 90 (Yu, 1997) ao permitir modelos mais flexíveis e capazes de lidar com importantes características desse complexo problema, apenas recentemente tem despertado o esforço de pesquisa. Cotrutz *et al.* (2001) investigam o problema da otimização da distribuição da dose sob uma abordagem multiobjetivo e apresentam um algoritmo baseado em funções gradiente. Hamacher & Küfer (2002) abordam o problema do cálculo da intensidade dos feixes como um problema de programação linear utilizando um modelo biobjetivo para maximizar a dose no tumor e minimizando-a nos órgãos sadios. Shao & Ehr Gott (2006) apresentam uma revisão dos modelos lineares multiobjetivo aplicados a problemas de planejamento em radioterapia.

Tanto os modelos onde apenas um objetivo é considerado, como os modelos com múltiplos objetivos foram abordados através de técnicas metaheurísticas. Nos algoritmos genéticos destacam-se os trabalhos de Haas *et al.* (1998), Wu *et al.* (2000), Hou *et al.* (2003) e Schreibmann *et al.* (2004). Hou *et al.* (2003) desenvolvem um algoritmo genético híbrido para a orientação de feixes conformais empregando a técnica de intensidade modulada. O algoritmo executa um processo iterativo em duas etapas: otimização da configuração dos feixes e otimização da intensidade dos feixes. Wu *et al.* (2000) relata um algoritmo genético para o problema da determinação da intensidade dos feixes com uma função objetivo de penalidades sobre restrições de dose-volume. São empregados três tipos de operadores de cruzamento e o algoritmo é validado em três casos teste. Schreibmann *et al.* (2004) atacam a terapia conformal multiobjetivo conjuntamente com o uso da intensidade modulada para a otimização do número de feixes, sua intensidade e seu posicionamento. Os cromossomos do algoritmo possuem dois componentes e um operador numérico é utilizado para o cruzamento. O algoritmo é uma especialização do algoritmo *NSGA-II* (Deb & Goel, 2001) sendo validado em três casos teste. A técnica de *simulated annealing* também é empregada com êxito nos trabalhos de (Rowbottom *et al.*, 2001; Schreibmann *et al.*, 2003; Aubry *et al.*, 2006). O trabalho de Rowbottom *et al.* (2001) otimiza simultaneamente a orientação e a intensidade dos feixes. O algoritmo emprega um passo de otimização baseado em uma busca descendente para o cálculo da intensidade dos feixes e uma etapa *simulated annealing* para seu posicionamento geométrico. O algoritmo é validado em cinco casos teste. O algoritmo de Schreibmann *et al.* (2003) é da classe *Simulated Annealing* Adaptativo (ASA) e objetiva otimizar o posicionamento dos feixes. O trabalho compara o desempenho do algoritmo proposto com o desempenho de um algoritmo genético padrão desenvolvido pelos autores. Conhecimento *a priori* é utilizado no processo. O algoritmo é validado em três casos teste. Aubry *et al.* (2006) desenvolve um aperfeiçoamento da técnica proposta por Beaulieu *et al.* (2004) denominada BALLISTA empregando o *Simulated Annealing* para a solução do problema de posicionamento e determinação da intensidade dos feixes. A estratégia consiste em empregar o passo *annealing* para alterar segmentos da configuração de intensidade dos feixes sob um processo maior que gera feixes com posicionamentos viáveis. O algoritmo emprega várias funções de avaliação sendo validado em três casos de câncer gástrico.

4. Modelo de Representação Adotado

O modelo de representação a ser adotado é de fundamental importância para o sucesso do planejamento automatizado (Arcangeli *et al.*, 2002). Neste trabalho, o corpo do paciente é representado através de seções tomográficas (imagens em duas dimensões), o que permite uma reconstrução tridimensional e caracteriza a radioterapia conformal em 3 dimensões

(3D-CRT). Os tecidos do corpo são divididos em três classes: tumor (T), tecidos saudáveis (S) e tecidos nobres (N). Para efeito do cálculo da dose os tecidos são segmentados de forma a que se delimite as fronteiras entre cada tipo de tecido. Depois de segmentados os tecidos são discretizados em unidades de cálculo cúbicas. As unidades cúbicas são tratadas através de seções planares denominadas *pixels*. O processo é exemplificado na figura 1 em uma seção bidimensional. Na figura 1(a) observa-se uma imagem tomográfica, onde o tumor é marcado por uma seta. A segmentação e a discretização da imagem da figura 1(a) são mostradas, respectivamente, nas figuras 1(b) e 1(c). Várias seções bidimensionais são consideradas para uma reconstrução tridimensional. Uma vez discretizada, a imagem passa a ser representada por uma grade de dimensões L e C (figura 1(c)), onde cada elemento da grade é um quadrado correspondente um elemento básico (*pixel*).

Considere h e v as dimensões dos lados (altura e largura) do menor retângulo que inscreve a imagem tomográfica e den a densidade de *pixels* requerida para criar a grade de discretização. Essa densidade é um parâmetro arbitrado pelo projetista do algoritmo. Então, o número de linhas e colunas na grade de discretização é dado pelas equações (1) e (2). Maiores detalhes desse processo podem ser encontrados no trabalho de Araújo (2006).

$$L = \left\lceil \sqrt{den \times v^2} \right\rceil \quad (1)$$

$$C = \left\lceil \frac{h}{v} \right\rceil \quad (2)$$

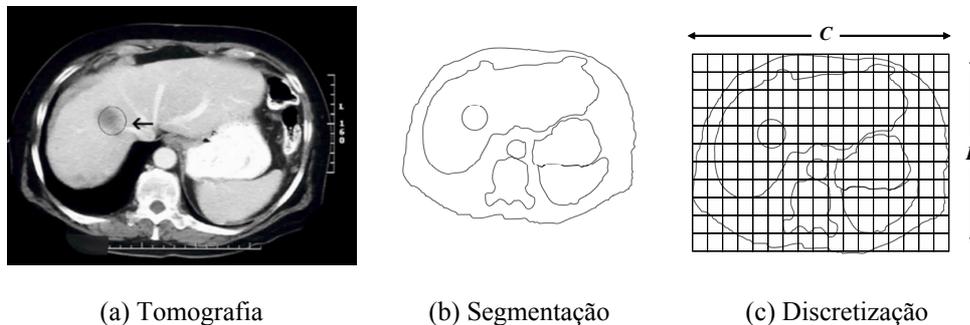


Figura 1 – Segmentação e Discretização.

O feixe de radiação é direcionado para o corpo do paciente a partir da fonte do acelerador linear, como mostrado na figura 2(a). O feixe é modelado por um setor circular cujo raio é expresso pela diferença, $x_{EF} = |\vec{F} - \vec{E}|$, com os seguintes parâmetros (figura 2(b)): ω o ângulo de abertura do feixe, ψ o ângulo formado entre a linha de simetria do feixe e o eixo das abscissas, $P \in \mathcal{R}^3$ um ponto de referência sobre o tumor, $E \in \mathcal{R}^3$ a origem do feixe, $H \in \mathcal{R}^3$ o ponto de dose máxima sobre a linha de simetria. O cálculo da dose depositada através de cada posição do irradiador – seção de tratamento – é realizado nas unidades de segmentação através da soma da dose calculada no centro de gravidade de cada unidade de discretização segundo o modelo descrito no item seguinte.

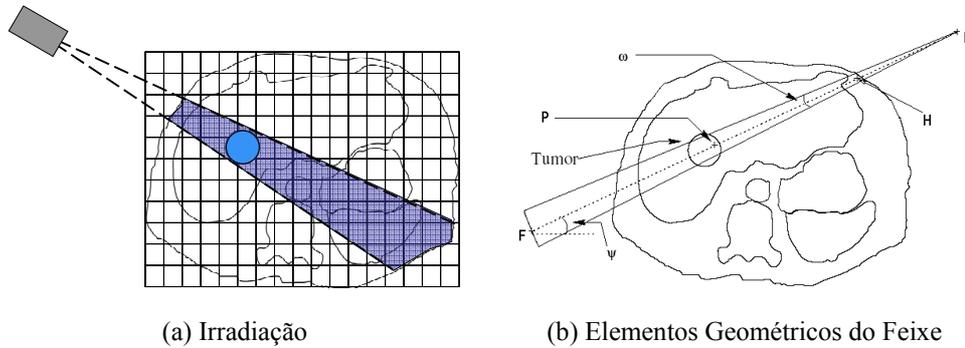


Figura 2 – O Feixe de Radiação.

4.1 Descrição do Cálculo da Dose

A energia em um ponto P localizado no interior do paciente, E_P , é calculada com a equação (3) em função de E_H , a energia no ponto H , μ , o coeficiente de atenuação linear da radiação, x_P e x_H , as distâncias euclidianas de P e H à origem do feixe, respectivamente. O valor utilizado para μ é $0,0706 \text{ cm}^{-1}$.

$$E_P = E_H \frac{x_P}{x_H} e^{-\mu x_P} \quad (3)$$

Uma dose de radiação é associada a cada *pixel* da grade que representa uma seção tomográfica do corpo do paciente. Cada um dos *pixels* é notado pela sua posição na grade através das variáveis i e j . A matriz de dose $D = [d_{ij}]_{(L,C)}$, é calculada conforme a equação (4), onde $x_p^{(b,i,j)}$ representa a distância euclidiana do ponto P a origem do b -ésimo feixe em um tratamento onde k feixes são considerados.

$$d_{ij} = \frac{E_H}{x_H} \sum_{b=1}^k \frac{x_p^{(b,i,j)}}{x_H} e^{-\mu x_p^{(b,i,j)}} \quad (4)$$

A figura 2(a) exemplifica como o cálculo da equação (4) é realizado na malha de discretização, enquanto a figura 2(b) localiza os elementos geométricos do feixe. É sempre possível obter os elementos E , P , ω e ψ para cada feixe, e assim calcular a dose de energia entregue em qualquer ponto dos tecidos irradiados. O ponto F é um ponto arbitrário no eixo de simetria do feixe.

4.2 A Função Objetivo e Restrições do Modelo

Três classes de tecido são consideradas (Holder & Salter, 2005): tumor, tecidos nobres e tecidos saudáveis. A função objetivo possui três parcelas, uma para cada classe de tecido (equação 5). As variáveis D_T , D_N e D_S denotam, respectivamente, a dose acumulada sobre o tumor, os tecidos nobres e os saudáveis. Os limites máximos de dose para os mesmos tecidos são denotados por LS_T , LS_N e LS_S . O limite mínimo de radiação exigido sobre o tumor é

denotado por LI_T . A variável $F_u^k = \{f_1, \dots, f_k\}$, $f_r \in \mathfrak{R}^3$, $r = 1, \dots, k$, denota um conjunto de k matrizes, onde f_r representa o r -ésimo feixe. Esta variável denota a configuração dos k feixes utilizados no tratamento – configuração representada pela posição de ataque e intensidade dos feixes segundo o modelo de discretização u . O modelo proposto para uma instância tomográfica X pode ser genericamente resumido nas equações (5)-(9), onde as equações (6)-(9) constituem as restrições do modelo que representam os limites de dose para cada tipo de tecido.

$$\text{Max } D_T(X, F_u^k); \text{ Min } D_N(X, F_u^k); \text{ Min } D_S(X, F_u^k) \quad (5)$$

sujeito à:

$$D_T(X, F_u^k) \leq LS_T \quad (6)$$

$$D_T(X, F_u^k) \geq LI_T \quad (7)$$

$$D_N(X, F_u^k) \leq LS_N \quad (8)$$

$$D_S(X, F_u^k) \leq LS_S \quad (9)$$

A equação (5) apresenta a função multiobjetivo que visa maximizar a dose sobre o tumor e minimizar a dose sobre os dois diferentes tipos de tecidos sãos. Uma vez que se deseja obter uma distribuição de energia o mais homogênea possível, principalmente sobre o tumor, o modelo propõe uma correção nas funções objetivo que penaliza a não homogeneidade da distribuição da dose. Considerando D_K a dose no tecido K , $K \in \{T, N, S\}$, a dispersão da dose no tecido K , δ_K , é calculada na equação (10). As variáveis i e j representam, respectivamente, os índices correspondentes às abscissas e às ordenadas da grade de discretização. A variável Y_K denota o número de *pixels* no tecido K e é calculada com a equação (11), onde a_{ij} é uma variável binária que assume valor 1 se o *pixel* na linha i e coluna j da matriz de discretização pertence ao tecido K .

$$(\delta_K)^2 = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^C \left(d_{ij} - \frac{D_K}{Y_K} \right)^2 \quad (10)$$

$$Y_K = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^C a_{ij} \quad (11)$$

Denotando-se por A_K a área total do tecido K , a parcela da função objetivo, O_K , correspondente a cada tecido K , corrigida com o fator de dispersão, é mostrada nas equações (12)–(14). A parcela $\frac{A_T}{(Y_T)^2}$ inclui uma penalidade a mais à equação (12) que está

relacionada à escolha, pelo usuário, de uma densidade de *pixels*, den , muito baixa. A escolha de uma densidade baixa acarreta áreas maiores para os elementos básicos de discretização (*pixels*). Quanto maior a área de um elemento básico, maior a possibilidade de ocorrência de não homogeneidade da dose dentro de um único *pixel*. Esse efeito é indesejável, principalmente, na área do tecido do tumor. O fator de dispersão é inversamente proporcional à dose no tumor, a qual deve ser maximizada. Nos casos dos tecidos sãos, onde o objetivo é minimizar, o fator de dispersão é diretamente proporcional às doses nesses tecidos.

$$\text{Max } O_T = \frac{A_T}{(Y_T)^2} \times \frac{D_T}{1 + \delta_T} \quad (12)$$

$$\text{Min } O_N = \frac{D_N (1 + \delta_N)}{A_N} \quad (13)$$

$$\text{Min } O_S = \frac{D_S (1 + \delta_S)}{A_S} \quad (14)$$

5. Algoritmo Genético Multiobjetivo MOGA

Um algoritmo genético que utiliza o modelo descrito na seção anterior é apresentado. O algoritmo é uma variante da abordagem apresentada por Haas *et al.* (1998). Nesta variante a determinação das direções dos feixes é realizada com base em isocentros variáveis. Essa característica permite que mais de um ponto alvo seja criado dentro do tumor. Assim, tumores de geometria irregular ou que possuem mais de um núcleo de desenvolvimento podem, supostamente, ser mais convenientemente tratados pelo modelo. Em relação ao esforço computacional, todavia, a adoção de isocentros variáveis representará um crescimento na complexidade da busca. Do exame do estado da arte, conclui-se se tratar de uma estratégia ainda não relatada pelos algoritmos da literatura. Os elementos do algoritmo MOGA são descritos a seguir.

Um cromossomo representa uma solução e é composto por um ponto alvo, P , no corpo do paciente (o isocentro), e um conjunto de direções. A figura 3(a) exibe o cromossomo adotado, onde as colunas B_1, B_2, \dots , representam direções de feixes determinadas por seus três ângulos diretores, os ângulos formados entre o eixo $E-F$ da figura 2(b) e os eixos de referência horizontal, vertical e lateral de um sistema tridimensional cujo ponto origem é o isocentro. Os ângulos estão definidos nas linhas da matriz do cromossomo. A última coluna do cromossomo diz respeito às coordenadas do ponto P . As soluções representadas nos cromossomos são avaliadas através das equações (12)–(14). A adequação é calculada em função do *rank de Pareto*, o qual diferencia soluções não dominadas entre si pela prioridade que se dá a cada objetivo. Neste trabalho o objetivo relacionado ao tumor é o de maior prioridade, em seguida o objetivo relacionado às estruturas nobres e, finalmente, o objetivo relacionado às demais estruturas sadias. A adequação atribuída a um cromossomo, C , é dada pelo número de cromossomos na população considerados “piores” que C segundo o *rank de Pareto*. Dadas duas soluções representadas em dois cromossomos, C_1 e C_2 , considera-se C_1 “melhor que” C_2 , se $o_{T1} > o_{T2}$, onde o_{T1} e o_{T2} denotam, respectivamente, os valores do objetivo relacionado ao tumor das soluções representadas nos cromossomos C_1 e C_2 , respectivamente. Caso estes valores sejam iguais, considera-se C_1 “melhor que” C_2 , se $o_{N1} < o_{N2}$, onde o_{N1} e o_{N2} denotam, respectivamente, os valores do objetivo relacionado aos tecidos nobres das soluções representadas nos cromossomos C_1 e C_2 . Finalmente, caso estes últimos valores também sejam iguais, a mesma análise é realizada para os valores o_{S1} e o_{S2} , relativos aos outros tecidos sadios.

Os cromossomos são gerados aleatoriamente. Inicialmente, um ponto P no tumor é escolhido aleatoriamente, segundo uma função de distribuição uniforme. Considerando uma secção tomográfica do corpo do paciente e um número inteiro k gerado aleatoriamente entre 2 e 10, a área da secção tomográfica é dividida igualmente em k regiões que contenham P . Cada

região é definida pelas projeções das linhas de simetria de dois feixes, cada linha de simetria contém P . Os cromossomos possuem sequências de direções de feixes com tamanhos diferentes. A intensidade de cada feixe é considerada constante e calculada de forma a distribuir a dose máxima admissível pelo número de feixes existentes no cromossomo.

Uma descrição geral em pseudocódigo do algoritmo é apresentada no quadro 1. Inicialmente, uma população, Pop , com tamanho $\#tam_pop$ é gerada. Foram testados valores entre 40 e 200 para o número de cromossomos na população inicial em experimentos preliminares. Os melhores resultados foram obtidos para $\#tam_pop = 40$. Um conjunto, inicialmente vazio, é criado para guardar as soluções não dominadas geradas durante a execução do algoritmo. Esse conjunto tem tamanho ilimitado e é chamado de *Elite*. O conjunto que guardará os filhos gerados em cada iteração, *Filhos*, é criado. O procedimento *paretorank()* avalia os cromossomos da população corrente atribuindo um valor (*rank*) a cada um deles, conforme descrito anteriormente. Dois cromossomos, a e b , são selecionados pelo método da roleta para gerar dois filhos, ab e ba . No procedimento *roleta()*, os cromossomos são escolhidos com probabilidade diretamente proporcional aos seus *ranks*. São criados dois cromossomos filhos, cada um com um dos cromossomos pais como o *pai dominante*. O filho ab tem o cromossomo a como pai dominante. O filho herda as coordenadas do ponto P e o número de feixes do pai dominante. Ele herda, alternadamente, uma direção de cada um dos cromossomos pais, iniciando pelo cromossomo dominante. As figuras 3 (b) e 3(c) ilustram o resultado do cruzamento. Os cromossomos pais possuem o mesmo número (ímpar) de direções de feixes.

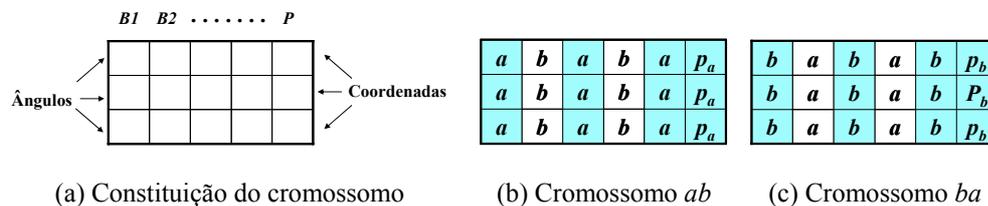


Figura 3 – O Cruzamento em MOGA.

Os filhos resultantes da operação de cruzamento são submetidos a dois procedimentos de mutação implementados em *mutangulo()* e *mutpontaria()*. No procedimento *mutangulo()* uma direção do cromossomo é escolhida aleatoriamente. Um dos três ângulos que definem a direção do feixe é escolhido com probabilidade uniforme para ser alterado de um valor igualmente escolhido com equiprobabilidade no intervalo $[-offang, +offang]$ radianos. Na implementação *offang* foi fixado em 0,0525 radianos.

O procedimento *mutpontaria()* altera uma das coordenadas do ponto P conforme distribuição uniforme no intervalo $[-offcoor, +offcoor]$. Na implementação, *offcoor* foi fixado em 2 milímetros. Os novos cromossomos são submetidos aos dois procedimentos de mutação até que a solução representada no cromossomo mutante domine a solução do cromossomo original ou até um máximo de M iterações do laço de mutação. O valor de M é determinado em função da taxa de mutação, $taxa_m$, e o número de direções no cromossomo denotado no algoritmo por *tamanho()*. Quatro valores para a taxa de mutação, $taxa_m$, foram investigados em experimentos preliminares, sendo eles: 10%, 20%, 30% e 40%. Os melhores resultados foram obtidos com $taxa_m = 30\%$.

O melhor cromossomo entre o pai dominante e o filho é selecionado no procedimento *torneibinário*() para ser incluído no conjunto *Filhos*. Finalmente, o conjunto *Filhos* substitui o conjunto *Pop* e o conjunto *Elite* é atualizado com as soluções não dominadas representadas nos cromossomos do conjunto *Filhos* no procedimento *paretoset*(). Em cada geração forma-se um total de 40 filhos. Dentre os 40 indivíduos da população e os 40 filhos da geração são escolhidos os cromossomos não dominados para formar a população da próxima iteração. Em caso de haverem mais de 40 cromossomos não dominados são escolhidos, dentre os não dominados, os melhores 40 segundo a função de avaliação da equação (15). Em caso de haverem menos de 40, a população é completada segundo a função de avaliação (15).

Algoritmo MOGA

```

1. gerar_população(Pop, #tam_pop)
2. Elite ← { }
3. Enquanto (tempo( ) < tempo_limite) faça
4.   Filhos ← { }
5.   paretorank (Pop)
6.   Para i ← 0 até #tam_pop faça
7.     a ← roleta(Pop)
8.     b ← roleta(Pop)
9.     cruzamento(ab, ba, a, b)
10.    M ← taxa_m × tamanho(ab)
11.    Para j ← 0 até M faça
12.      Se (mutangulo(ab) > ab) então
13.        ab ← mutangulo(ab); j ← M + 1
14.      Se (mutpontaria(ab) > ab) então
15.        ab ← mutpontaria(ab); j ← M + 1
16.    Fim_para
17.    M ← taxa_m × tamanho(ba)
18.    Para j ← 0 até M faça
19.      Se (mutangulo(ba) > ba) então
20.        ba ← mutangulo(ba); j ← M + 1
21.      Se (mutpontaria(ba) > ba) então
22.        ba ← mutpontaria(ba); j ← M + 1
23.    Fim_para
24.    c1 ← torneibinario (a, ab)
25.    c2 ← torneibinario (b, ba)
26.    Filhos ← Filhos ∪ {c1, c2}
27.  Fim_para
28.  Pop ← Filhos
29.  paretoset (Elite, Filhos)
30. Fim_enquanto
31. Saida ← paretoset(Elite)

```

Quadro 1 – Pseudocódigo do Algoritmo MOGA.

O número de iterações do laço mais externo é função do tempo máximo dado para a execução do algoritmo na variável *tempo_limite*. No procedimento *tempo()* é calculado quanto tempo foi gasto até a iteração corrente.

6. Algoritmo Transgenético

Os Algoritmos Transgenéticos (AT), são algoritmos evolucionários inspirados em duas grandes forças evolucionárias: a transferência horizontal de genes e a endossimbiose. Ao contrário de outros algoritmos evolucionários que se baseiam na ideia darwiniana da competição como motor da evolução, os Algoritmos Transgenéticos apoiam sua metáfora na ideia de cooperação entre diferentes organismos a qual ocorre no interior de uma célula. Desenvolvidos, inicialmente, no trabalho de Gouvêa (2001), foram aplicados a diversos problemas teóricos e práticos. Uma visão geral da técnica é apresentada no trabalho de Goldberg & Goldberg (2009), incluindo uma revisão do estado da arte de algoritmos baseados em abordagens correlatas.

Os conceitos e fundamentos biológicos relacionados à inspiração dos ATs são apresentados na seção 6.1. Os ATs são descritos na seção 6.2 e, finalmente, sua aplicação ao problema da seleção de direções de feixes é apresentada na seção 6.3.

6.1 Fundamentos Biológicos dos Algoritmos Transgenéticos

Uma das teorias evolucionárias emergentes no contexto das modernas descobertas da genética é a da endossimbiose. A teoria da evolução endossimbiótica representa um aperfeiçoamento na teoria da Simbiogênese proposta por Ivan Wallin em seu livro “*Symbiogenesis and the Origin of Species*” publicado em 1926. A teoria da evolução endossimbiótica foi popularizada por Lynn Margulis (Margulis, 1991). Segundo esta teoria, um novo organismo pode surgir da fusão de dois ou mais organismos independentes. Mais precisamente, organismos que evoluíram de forma independente são capazes de se unir em um sistema simbiótico e, eventualmente, constituir um só organismo. A descoberta de organismos que evoluíram segundo a teoria da endossimbiose é considerada uma das maiores transições em termos de evolução (Maynard-Smith & Szathmáry, 1995). A proposta sugere, portanto, que a competição não representa a única via promotora do aperfeiçoamento genético.

A transferência horizontal, ou lateral, de genes entre organismos é o fundamento teórico da teoria endossimbiótica (Pierce *et al.*, 2003). A transferência horizontal é definida como o movimento de material genético entre dois organismos, que não seja através de herança (transferência vertical). A transferência horizontal de genes entre espécies diferentes é tida como uma das mais importantes forças que direcionam a evolução das bactérias (Dutta & Pan, 2002). A classificação dos mecanismos através dos quais se torna possível a transferência horizontal de genes é bastante difícil devido a grande diversidade de tais mecanismos. Alguns pesquisadores possuem o conceito de elementos genômicos móveis (Zaneveld *et al.*, 2008). Dois desses elementos são: plasmídios e transposons. Os plasmídios são partículas genéticas móveis, anéis de DNA, que podem se replicar independente dos cromossomos. Os transposons, ou “*genes saltitantes*” (*jumping genes*), são elementos genéticos que podem mover-se espontaneamente entre diferentes posições de uma molécula de DNA. Os transposons são sequências de DNA que fazem parte de outros elementos genéticos como cromossomos ou plasmídios. Eles atuam em dois mecanismos diferentes de edição do DNA. O primeiro permite cortar e colar trechos de DNA, enquanto o segundo

executa uma cópia e cola. A composição dos dois mecanismos anteriores resulta em um efeito semelhante à execução de permutações entre trechos restritos do DNA. As permutações podem ocorrer exclusivamente sobre a informação contida no cromossomo ou em composição com informações oriundas do meio ambiente (por exemplo, em composição de informações codificadas em plasmídios).

A endossimbiose é considerada, hoje, uma forma de evolução baseada em um caso especial de transferência horizontal de genes, denominada de Transferência Endossimbiótica de Genes (Henze *et al.*, 2001). O que faz a transferência endossimbiótica de genes distinta da transferência horizontal é, principalmente, o fato de que na primeira ocorre a transferência de funções de expressão gênica do endossimbionte para o hospedeiro, ou seja, o repositório de informações genéticas dos endossimbiontes tende a diminuir enquanto o do hospedeiro tende a ser enriquecido.

6.2 Algoritmo Transgenético

Os ATs utilizam técnicas computacionais evolucionárias que se baseiam em quatro premissas:

1. A evolução se dá em uma célula (hospedeiro) povoada de endossimbiontes.
2. A evolução visa otimizar a adequação dos endossimbiontes ao seu hospedeiro.
3. O material genético do hospedeiro guia a evolução dos cromossomos endossimbiontes e a evolução dos endossimbiontes altera o material genético do hospedeiro.
4. A troca de material genético entre hospedeiro e endossimbiontes e a alteração desse material se dá através de vetores artificiais que copiam os mecanismos naturais de transferência horizontal de genes.

Segundo essas premissas, os ATs pressupõem a interação de três contextos:

- Uma população de cromossomos, ditos cromossomos endossimbiontes.
- O hospedeiro que é rico em informações capazes de influenciar a evolução da população de cromossomos endossimbiontes.
- Uma população de vetores, ditos vetores transgenéticos, que transportam informação do hospedeiro para os cromossomos endossimbiontes, alterando os códigos dos endossimbiontes, e por consequência, fazendo com que ocorra a variação necessária ao processo de busca.

Diferente de outros algoritmos evolucionários, no processo transgenético não existe reprodução ou outro tipo de compartilhamento direto de genes entre os cromossomos da população. São os vetores transgenéticos, elementos voláteis desse processo, que sofrem a pressão de seleção.

O ferramental da evolução é o processo de troca de informações genéticas entre hospedeiro e população de endossimbiontes, bem como possíveis transcrições autônomas dos vetores transgenéticos. O processo evolucionário termina quando a adequação da população de endossimbiontes se estabiliza.

Os cromossomos endossimbiontes codificam soluções do problema de otimização e são avaliados conforme uma função de adequação. O material genético do hospedeiro contém informações do problema obtidas *a priori*, bem como informações geradas durante o

processo de troca de informações com a população de endossimbiontes (informações *a posteriori*). As informações *a priori* são obtidas a partir de algum conhecimento prévio sobre o problema, tais como, limites inferiores ou superiores, soluções heurísticas, resultados de análise estatística do problema, entre outros. As informações *a posteriori* são constituídas por soluções ou partes de soluções geradas durante a execução do algoritmo. Desse modo, as informações do hospedeiro representam um repositório de informações sobre o problema e seu processo de solução.

Os vetores transgenéticos atuam segundo métodos de transcrição específicos que são definidos conforme cada caso de aplicação. Um vetor transgenético, λ , é uma dupla $\lambda = (I, \Phi)$, onde I é uma informação e Φ é o método através do qual o agente modifica, ou manipula, o cromossomo alvo. O método Φ é composto de procedimentos, isto é $\Phi = (p_1, \dots, p_s)$, onde o conjunto de procedimentos $p_j, j=1, \dots, s$, define a atuação do vetor. Ao manipular um cromossomo, $Crom$, o vetor transgenético, provavelmente, alterará o código de $Crom$ e, por consequência, sua adequação. Em uma analogia à terminologia empregada pela microbiologia são definidos vários tipos de vetores transgenéticos, dentre eles os plasmídios, plasmídios recombinados, transposons e vírus. Na aplicação descrita neste trabalho dois vetores transgenéticos são utilizados: plasmídio e transposon, os quais são definidos a seguir. A tabela 1 resume os procedimentos que compõem o método de manipulação destes dois vetores transgenéticos.

Tabela 1 – Procedimentos Utilizados por Plasmídios e Transposons.

Procedimento	Caracterização
p_1 Ataque (A)	Define o critério de avaliação que estabelece quando um cromossomo, $Crom$, é suscetível à manipulação de um vetor transgenético, λ . $A: (Crom, \lambda) \rightarrow \{\text{falso, verdadeiro}\}$
p_2 Transcrição	Se $A(Crom, \lambda) = \text{“verdadeiro”}$, o procedimento define como a informação I , transportada pelo vetor, será transferida para o cromossomo.
p_3 Identificação	Identifica posições que serão utilizadas para limitar a operação do vetor.

Um vetor λ é dito um plasmídio quando sua cadeia de informação I é descrita no mesmo formato que os cromossomos endossimbiontes, uma subcadeia de DNA, e seu método utiliza os procedimentos p_1 e p_2 . Um vetor λ é dito transposon quando sua informação é uma regra de rearranjo do código dos cromossomos endossimbiontes e seu método utiliza os procedimentos p_1, p_2 e p_3 .

O quadro 2 mostra a arquitetura geral de um AT. Inicialmente, cria-se a população de cromossomos endossimbiontes, Pop , e as informações genéticas do hospedeiro, IG . Como em outros algoritmos evolucionários, durante a criação da população inicial, os cromossomos da mesma são avaliados e um valor de adequação é atribuído a eles. No passo 2, as informações do hospedeiro são criadas com informações *a priori*. Os passos 3-9 são repetidos até que um critério de parada seja satisfeito. Um conjunto de vetores transgenéticos é criado com base em IG no passo 4. Uma parte da população de cromossomos endossimbiontes, $SubPop$, é selecionada para ser manipulada pelos vetores criados no passo anterior. No passo 6, o procedimento *manipular_cromossomos*() implementa a manipulação

dos cromossomos de *SubPop* pelos vetores em *TransVet*. Como resultado, os cromossomos manipulados são incluídos em *NovaSubPop*. A população corrente é atualizada com os cromossomos manipulados no passo 7. Se alguma informação interessante é criada durante a manipulação dos cromossomos endossimbiontes, as informações genéticas do hospedeiro são atualizadas no passo 8.

Algoritmo Transgenético

1. $Pop \leftarrow$ iniciar_população()
2. $IG \leftarrow$ informação_genética()
3. repita
4. $TransVet \leftarrow$ cria_vetores_trans(IG)
5. $SubPop \leftarrow$ seleciona_cromossomos(Pop)
6. $NovaSubPop \leftarrow$ manipular_cromossomos($SubPop, TransVet$)
7. $Pop \leftarrow$ atualiza_pop($Pop, NovaSubPop$)
8. $IG \leftarrow$ atualiza_ig(Pop)
9. até atender critério de parada

Quadro 2 – Metacódigo de um Algoritmo Transgenético.

A figura 4 resume o ecossistema dos ATs, onde é mostrado o contexto do hospedeiro e o contexto de um endossimbionte. Embora existam outros vetores transgenéticos, na figura 4 são representados, por simplicidade, apenas os dois vetores que são utilizados neste trabalho: plasmídeo e transposon. Como se pode observar na figura, os plasmídios recebem informação do contexto do hospedeiro para realizar a manipulação no código dos cromossomos endossimbiontes. Por sua vez, os transposons podem transcrever o código genético dos endossimbiontes independentemente das informações genéticas do hospedeiro. A figura 4 também mostra que as informações constantes do código do cromossomo endossimbionte podem atualizar as informações do contexto do hospedeiro. O fluxo de informação no sentido do endossimbionte para o hospedeiro poderá ser constituído tanto por material genético completo – cromossomos, como por trechos cromossômicos. O fluxo do hospedeiro para o endossimbionte é sempre composto por trechos cromossômicos.

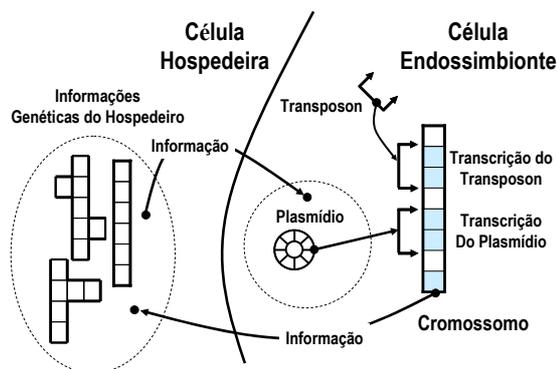


Figura 4 – Fluxo de Informação em um AT.

6.3 Algoritmo Transgenético para o Problema da Seleção de Direções de Feixes

O pseudocódigo do Algoritmo Transgenético desenvolvido para o problema da seleção das direções de feixes é apresentado no quadro 3.

Algoritmo AT
1. $Arquivo \leftarrow \{ \}$
2. $Pop \leftarrow \text{iniciar_população}(\#tam_pop)$
3. $Arquivo \leftarrow \text{atualiza_arquivo}(Pop)$
4. $IG \leftarrow \text{informação_genética}()$
5. $patamar \leftarrow 1$
6. repita
7. se $(\text{sorteio}(patamar) = 1)$ então
8. $\text{manipula_plasmídeo}(Pop)$
9. senão
10. $\text{manipula_transposon}(Pop)$
11. $Arquivo \leftarrow \text{atualiza_arquivo}(Pop)$
12. $IG \leftarrow \text{atualizar_ig}(Pop)$
13. $patamar \leftarrow patamar + 1$
14. até $(\text{tempo}() \geq \text{tempo_limite})$
15. retorna($Arquivo$)

Quadro 3 – Pseudocódigo do Algoritmo Transgenético.

Inicialmente, é criado um conjunto, *Arquivo*, para guardar as soluções não dominadas geradas durante a execução do algoritmo. Esse arquivo não possui restrição de tamanho. No passo 2 é criada a população de cromossomos endossimbiontes com tamanho *#tam_pop*. Foram testados os valores 10, 20 e 30 para *#tam_pop* e os melhores resultados foram obtidos para *#tam_pop* = 30. Os cromossomos são constituídos da mesma forma que no algoritmo MOGA. As soluções não dominadas de *Pop* são adicionadas a *Arquivo* no passo 3.

As informações genéticas do hospedeiro são constituídas de soluções não dominadas. O arquivo de soluções do hospedeiro possui tamanho limitado. Experimentos preliminares testaram o número máximo de soluções do hospedeiro. Os valores testados foram 20, 30 e 50. Os melhores resultados foram obtidos com 30 soluções no contexto do hospedeiro. São geradas 500 soluções aleatórias através do mesmo método utilizado para gerar a população de cromossomos endossimbiontes. A inserção de cada solução no repositório de informações genéticas do hospedeiro é testada através do seguinte procedimento. Verifica-se, inicialmente, se a nova solução é não dominada com respeito às soluções do repositório do hospedeiro. Caso ela não seja dominada, verifica-se se a mesma domina alguma solução do repositório. Caso existam soluções dominadas pela nova solução, elas são removidas. Se o número de soluções no repositório é inferior ao máximo permitido, a nova solução é adicionada. Caso contrário, uma solução do repositório é escolhida aleatoriamente com probabilidade uniforme. Calcula-se a distância Euclideana das duas soluções no espaço objetivo. Caso a distância calculada seja superior a um limite preestabelecido, então a nova solução substitui a antiga no repositório. Os seguintes valores foram testados para o limite entre as soluções: 0,01, 0,03 e 0,05. Os melhores resultados foram obtidos com o limite 0,01.

O procedimento *sorteio()* gera, aleatoriamente, o número 1 ou 2, de acordo com uma probabilidade que depende do número de iterações do algoritmo, dado pela variável *patamar*. Inicialmente, é atribuída uma probabilidade de 90% para a saída 2 que corresponde ao uso do transposon como vetor transgenético na iteração corrente. Esta probabilidade é diminuída ao longo das iterações, até que no final o plasmídeo (saída 1) tem uma chance maior de ser escolhido. A cada período de tempo definido por *tempo_limite/10*, a probabilidade de escolha do transposon é diminuída em 10%. Escolhido o vetor de manipulação, toda a população é submetida a manipulação de um plasmídeo ou transposon em um dos procedimentos *manipula_plas()* ou *manipula_trans()*, respectivamente. Ao vetor transposon, cujo conteúdo de informação independe da qualidade de informação do hospedeiro, é dada mais chance de atuação nos estágios iniciais do algoritmo. Na medida em que a informação do hospedeiro se faz enriquecida pelo processo evolucionário, a chance se desloca para o vetor plasmídeo.

Os dois vetores transgenéticos possuem o mesmo critério de ataque. Dados C_O , o cromossomo original, e C_{result} , o cromossomo resultante após a manipulação, o procedimento p_1 considera a manipulação aceita se:

- i) C_{result} corresponde a uma solução não dominada em relação às soluções em *Arquivo*.
- ii) O resultado da função de escalarização definida na equação (15) aplicada ao vetor objetivo da solução representada em C_{result} é maior que o resultado da aplicação da mesma equação ao vetor objetivo da solução representada em C_O .

$$valor(Crom) = 0,50 \times O_T - 0,35 \times O_N - 0,15 \times O_S \quad (15)$$

A equação (15) prioriza o depósito de radiação sobre o tumor, penalizando as doses sobre os tecidos sãos.

Plasmídios

Um plasmídeo é composto por uma sequência de ângulos obtida de alguma solução do contexto do hospedeiro, arquivo *IG*. O comprimento desta sequência varia, aleatoriamente, entre dois e cinco. Dada uma solução da qual o plasmídeo obtém sua cadeia de informação, o início da sequência é escolhido aleatoriamente. Considere que a cadeia do plasmídeo possui comprimento *comp*, então o primeiro ângulo, escolhido aleatoriamente, e os *comp-1* ângulos seguintes (considerando a solução doadora como uma lista circular), compõem a cadeia de informação do plasmídeo. A solução doadora da cadeia do plasmídeo é escolhida por torneio dentre as soluções de *IG*. Inicialmente, *tam_pool* soluções de *IG* são selecionadas aleatoriamente. Dentre as soluções selecionadas a que tiver o maior valor correspondente à equação (15), é escolhida como a solução doadora. Em testes preliminares foram testados os valores 5, 10 e 20 para *tam_pool*. Os melhores resultados foram obtidos com *tam_pool* = 5. Para a transcrição da cadeia do plasmídeo no cromossomo alvo, uma sequência com *tam* direções de feixes do cromossomo é substituída pela sequência do plasmídeo. O comprimento, *tam*, da sequência que é removida do cromossomo, bem como a posição inicial desta sequência são escolhidos aleatoriamente, entre 1 e o tamanho do cromossomo doador, observando a restrição de que *tam* deve ser menor que o número total de componentes do cromossomo alvo.

Transposons

Conforme descrito na seção 6.3, o transposon possui um procedimento p_3 que define sua faixa de atuação dentro do cromossomo alvo. Este procedimento determina que seja escolhida, no cromossomo alvo, uma sequência de direções com um comprimento aleatório

entre um e três elementos. O vetor, então, efetua a seguinte alteração para cada ângulo constante da sequência:

- i) Escolhe, por sorteio equiprovável, se a direção será removida ou se será alterada.
- ii) Caso o ângulo tenha sido escolhido para alteração, ele é modificado aleatoriamente com probabilidade uniforme de um valor no intervalo $[-offang, +offang]$, de modo análogo ao descrito no algoritmo MOGA.

Caso a solução gerada com o procedimento do transposon seja aceita pelo critério estabelecido no procedimento p_1 , o processo de manipulação pelo transposon é reaplicado ao cromossomo resultante no lugar do cromossomo original. Nos passos 11 e 12 do algoritmo AT (quadro 3), os arquivos *Arquivo* e *IG* são atualizados com as novas soluções geradas em decorrência das manipulações. Finalmente, as soluções não dominadas de *Arquivo* são retornadas como a saída do algoritmo AT, ou seja, o conjunto de aproximação gerado por AT.

7. Validação Computacional da Abordagem de Solução

Os testes computacionais foram desenvolvidos em um microcomputador Intel Pentium IV, 2.8 GHz com 512 MB de memória DDR, sistema Ubuntu Linux 5.10, utilizando a metodologia descrita na seção 7.1. As instâncias utilizadas no teste computacional são descritas na seção 7.2. Finalmente, os resultados do experimento são apresentados na seção 7.3.

7.1 Metodologia para Análise do Desempenho

Atualmente, a comparação de algoritmos para problemas multiobjetivo é uma área de pesquisa em aberto, tendo sido propostos diversos indicadores e metodologias com essa finalidade. Uma revisão de tais métodos é apresentada no trabalho de Knowles *et al.* (2006), onde os autores também sugerem uma metodologia para o teste de algoritmos para problemas com múltiplos objetivos.

Neste trabalho a metodologia de análise dos algoritmos consiste na utilização da técnica de *rank* de dominância. Dados dois conjuntos de aproximação A e B resultantes de diversas execuções de dois algoritmos estocásticos, $A = \{A_1, \dots, A_k\}$, $B = \{B_1, \dots, B_l\}$, um valor é associado a cada conjunto de aproximação $C_i \in C$, $C = A \cup B$, sendo este valor o número de conjuntos fracamente dominados por C_i mais uma unidade (equação 16). Para obter esse número, utiliza-se um indicador de qualidade para os conjuntos de aproximação. Nesse trabalho o indicador epsilon binário aditivo, $I_{\epsilon+}$, é utilizado. Este indicador foi proposto por Zitzler *et al.* (2003) e estabelece o menor fator ϵ que deve ser adicionado a cada solução de um conjunto C_j de forma que o conjunto de aproximação resultante seja fracamente dominado pelo conjunto C_i .

$$rank(C_i) = 1 + |\{C_j \in C: C_j \triangleleft C_i\}| \quad (16)$$

Desse modo, um valor inteiro é atribuído a cada conjunto de aproximação resultante de uma execução de cada algoritmo e um teste estatístico pode ser feito para estabelecer se a distribuição dos conjuntos de aproximação produzidos por um algoritmo é melhor que a produzida pelo outro. O teste estatístico utilizado é o Mann-Whitney U-test. Esse teste, também conhecido como teste de Mann-Whitney-Wilcoxon ou como teste de Wilcoxon para

soma de *ranks*, é um teste não paramétrico utilizado para verificar a hipótese nula de que duas amostras se originam da mesma população (Conover, 2001). O teste é realizado para um nível de significância de 5%. Para que o experimento tenha significado estatístico, os dados de cada teste são gerados de forma independente.

Nos casos em que não é possível chegar a uma conclusão sobre a superioridade segundo a análise do *rank* de dominância, análises com outros indicadores são realizadas. Nestes casos os seguintes indicadores são utilizados: epsilon unário aditivo (Zitzler *et al.*, 2003) e hipervolume (Zitzler & Thiele, 1999). O indicador epsilon unário aditivo é calculado do mesmo modo que o indicador binário, utilizando-se um conjunto de referência R . Supondo que se deseja calcular o indicador epsilon unário para um conjunto de aproximação A_i a partir de um conjunto de referência R , ϵ é o valor que deve ser adicionado a cada solução de R de forma que o conjunto resultante seja fracamente dominado pelo conjunto A_i . O indicador de hipervolume mede o hipervolume da porção do espaço objetivo que é fracamente dominada pelas soluções de um conjunto A . Para utilizar esse indicador é necessário definir um ponto de referência a fim de delimitar o espaço para o cálculo do hipervolume. Esse ponto deve ser dominado por todos os demais. Um conjunto de referência R também pode ser utilizado. Nesse caso, se for considerada a diferença para R , então valores menores correspondem a conjuntos de aproximação de melhor qualidade. Neste trabalho o conjunto de referência é formado pelas soluções não dominadas encontradas em todas as rodadas dos dois algoritmos em análise. O teste estatístico para esses indicadores é feito através do método de Kruskal-Wallis (Conover, 2001).

7.2 Instâncias Teste

Tendo em vista a área de pesquisa ainda não disponibilizar instâncias padrão que permitam comparar diferentes metodologias de solução, foram utilizados quatro casos reais disponíveis na WEB para testes de solução (Tamei Baofa, 2002). A figura 5 exibe as secções tomográficas.

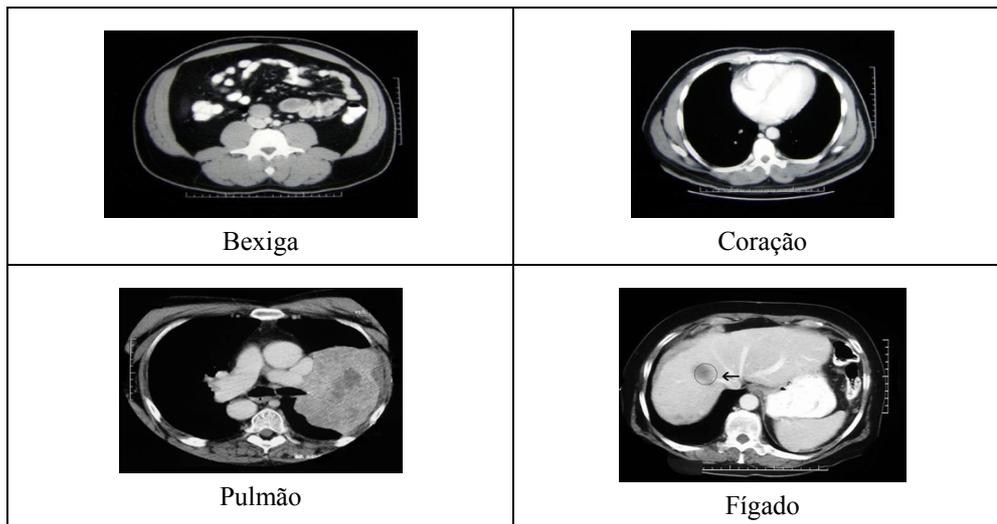


Figura 5 – Perfis dos Casos Teste.

7.3 Resultados Obtidos

Os algoritmos foram executados 50 vezes, de forma independente, sobre cada um dos quatro casos do banco de testes. Adotou-se a parada por tempo máximo de processamento, com valor de 5 minutos. Esse valor depende do tempo real de planejamento disponível. Para o experimento foi adotado um valor máximo de 20 minutos por caso. Quinze minutos foram contabilizados para serem empregados na análise da solução computacional, simulações e melhorias a serem realizados pelo especialista, restando, portanto, 5 minutos para o algoritmo. O desempenho dos algoritmos na solução dos casos reais propostos foi examinado inicialmente com o auxílio da técnica de *ranks* de dominação segundo o indicador epsilon binário aditivo, conforme descrito no item 7.1. A tabela 2 apresenta os *p*-valores associados à estatística gerada para os *ranks* de dominação segundo o teste de Mann-Whitney. A coluna AT x MOGA representa a hipótese de que os conjuntos de aproximação produzidos com a aplicação do algoritmo proposto possuem *ranks* significativamente menores que os conjuntos de aproximação obtidos pelo algoritmo MOGA. A coluna MOGA x AT representa a hipótese inversa.

Tabela 2 – *p*-valores para *Rank* de Dominação.

Instância	AT x MOGA	MOGA x AT
Pulmão	0,000000062	0,999999938
Coração	0,000000419	0,999999581
Bexiga	0,039063324	0,960936676
Fígado	0,158655254	0,841344746

Adotando-se um nível de significância de 0,05, confirma-se a hipótese do melhor desempenho do algoritmo AT para as instâncias do pulmão, coração e bexiga. Permanece, entretanto, não conclusivo o teste para o caso do fígado. Fez-se, portanto, uma análise com base nos indicadores epsilon unário aditivo e hipervolume. A tabela 3 resume os valores encontrados. Nela é possível verificar que o AT apresenta melhor desempenho que o MOGA segundo os indicadores epsilon unário aditivo e hipervolume, independentemente.

Tabela 3 – *p*-valores dos Indicadores Unários para o Caso Teste do Fígado.

Indicador	AT x MOGA	MOGA x AT
Epsilon Unário Aditivo	0,00000000001	0,999999999
Hipervolume	0,00000000001	0,999999999

O algoritmo proposto produz soluções viáveis com até dez diferentes posições de irradiação, uma característica desejável. A figura 6 ilustra diferentes soluções obtidas pelo algoritmo AT para os quatro casos teste. As soluções apresentadas foram obtidas aleatoriamente da primeira rodada do algoritmo. As soluções constantes da figura 6 mostram, qualitativamente, o formato da distribuição dos feixes de radiação obtido pelo algoritmo transgenético. É visível a adequação do posicionamento geométrico dos feixes de radiação em cada esquema representado. Esse resultado sugere que o modelo de discretização da distribuição de radiação, bem como a função multiobjetivo estão atingindo seu objetivo de concentrar a energia sobre o tumor, evitando sobre dosar os tecidos normais.

A figura 7 exibe uma distribuição típica das soluções geradas pelos algoritmos avaliados no espaço formado pelos eixos das funções objetivo. A figura mostra os gráficos da função objetivo das soluções dos conjuntos de aproximação gerados em uma das cinquenta execuções dos dois algoritmos, escolhida aleatoriamente.

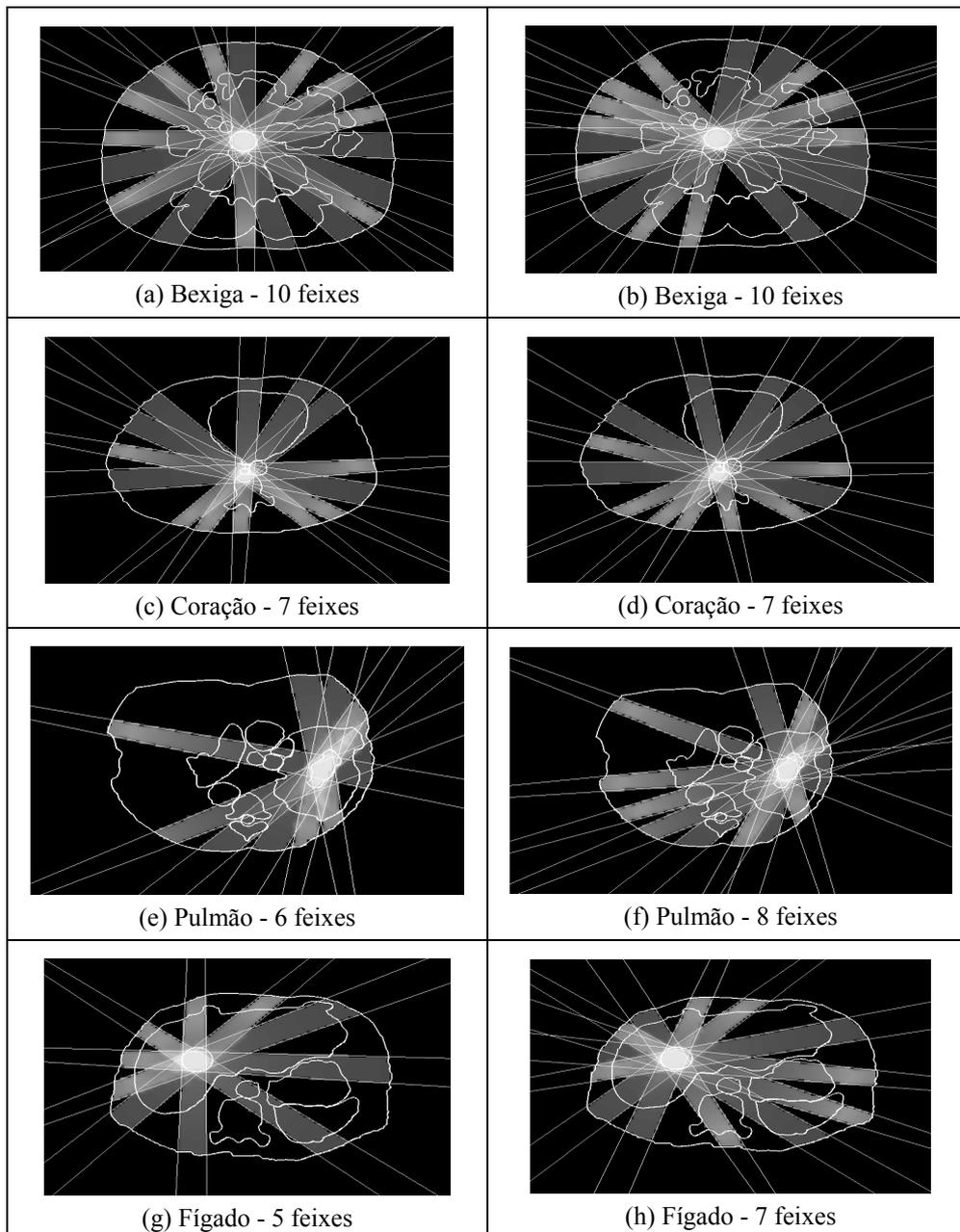
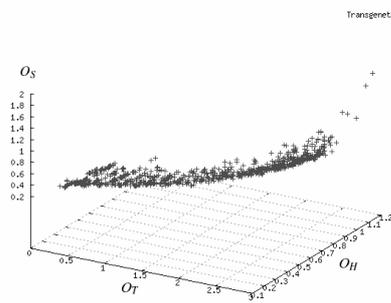
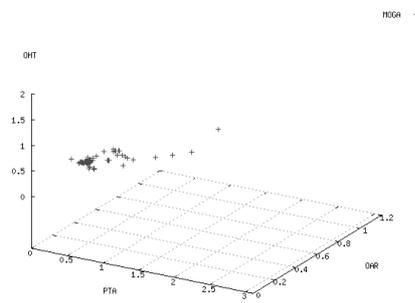


Figura 6 – Posicionamento dos Feixes de Irradiação.

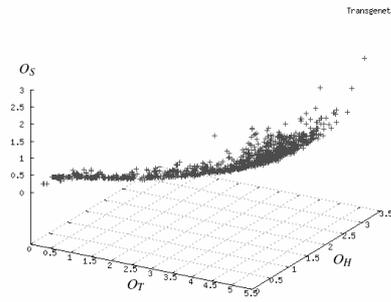
A figura 7 permite uma análise complementar à propiciada pelos indicadores anteriormente escolhidos. Como mostra a figura, a distribuição das soluções no espaço objetivo alcançada pelo algoritmo transgenético é mais extensa e mais densa do que a fornecida pelo MOGA. Apesar da imprecisão da avaliação visual, sua combinação com os resultados analíticos sugere, no presente caso, um cenário bastante favorável ao algoritmo proposto. Ressalte-se que o número de soluções não dominadas alcançadas por um algoritmo influencia fortemente na capacidade do modelo ser aperfeiçoado pela consideração de novas restrições de filtragem. Por outro lado, a geração de poucas soluções não dominadas pode reduzir substancialmente as opções oferecidas ao tomador de decisão.



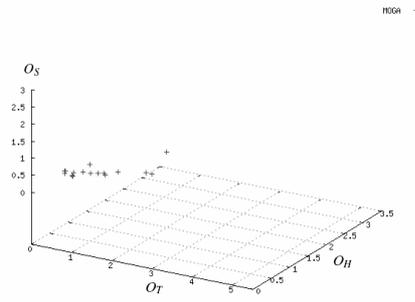
(a) Bexiga - Transgenético



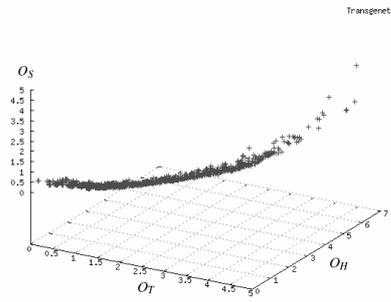
(b) Bexiga - MOGA



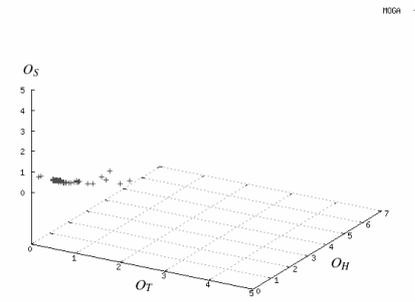
(c) Coração - Transgenético



(d) Coração - MOGA



(e) Pulmão - Transgenético



(f) Pulmão - MOGA

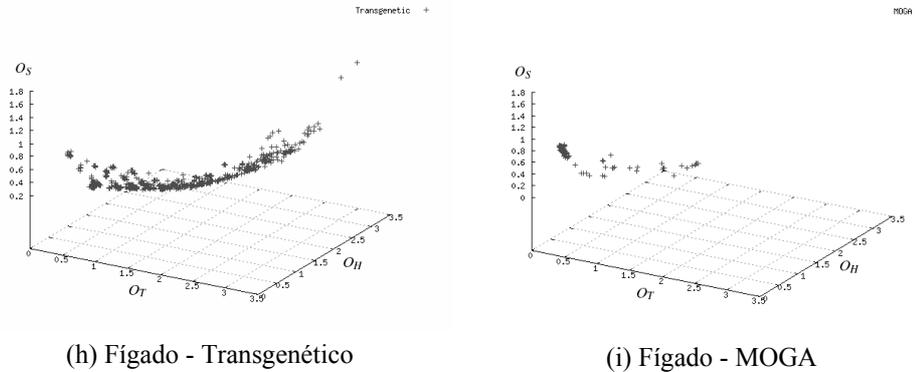


Figura 7 – Funções Objetivo dos Conjuntos de Aproximação.

8. Conclusões

Este trabalho apresentou uma abordagem através de algoritmos evolucionários e programação multiobjetivo para o problema da seleção de direções de feixes em radioterapia. Os algoritmos consideram isocentros variáveis e três classes de tecido. Uma estratégia que considera simultaneamente escalarizações das funções objetivo e conjuntos de soluções não dominadas é adotada. As funções objetivo consideram um fator que penaliza a não homogeneidade da distribuição da dose nos diferentes tecidos.

Um experimento computacional é realizado compreendendo um algoritmo genético (MOGA), baseado na proposta de Haas *et al.* (1998), e um algoritmo transgenético. Os conjuntos de aproximação obtidos pelos dois algoritmos são comparados com base em distintos indicadores de qualidade.

O potencial da abordagem proposta é suportado por três tipos de resultados:

1. A análise do desempenho do algoritmo transgenético frente ao algoritmo MOGA (tabelas 2 e 3).
2. A conveniente distribuição espacial dos feixes resultante das soluções do algoritmo transgenético (figura 6).
3. A boa densidade e distribuição das soluções encontradas pelos conjuntos de aproximação gerados pelo algoritmo transgenético (figura 7).

Os resultados 1 e 3 admitem uma avaliação quantitativa e mostram que o algoritmo proposto é forte e conclusivamente superior ao de *benchmarking* para o grupo de casos examinados. O algoritmo transgenético foi capaz de gerar um número robusto de soluções não dominadas em tempo real, sugerindo-se que pode ser promissor para auxiliar na tomada de decisão do planejamento de teleterapia. Embora, o algoritmo MOGA também seja capaz de encontrar soluções não dominadas em um tempo aceitável, as soluções alcançadas pelo algoritmo transgenético mostraram-se bem distribuídas, em relação aos três objetivos e, em número muito superior às alcançadas pelo MOGA.

Os resultados do item 2 são comprovados visualmente, de forma semelhante a avaliação realizada nos sistemas de simulação de planejamento radioterápico. Verifica-se que os esquemas sugeridos envolvem um número significativo de feixes (chegando a 10 no caso

da bexiga) e que os feixes se distribuem geometricamente de modo a evitar a concentração de energia fora do tumor. Algumas configurações de direções de feixes são exibidas. A solução exibida na figura 6 (b), por exemplo, atinge menos de 40% da área da coluna vertebral, sendo que nessa área a radiação não ultrapassa metade da radiação limite.

O modelo de representação e os algoritmos de solução presentemente descritos representam uma abordagem de solução baseada exclusivamente em informações geométricas. Apesar dessa restrição de escopo, o uso dos isocentros variáveis resulta em um problema combinatoriamente mais complexo, uma vez que a posição do isocentro é, agora, também uma variável livre.

O algoritmo transgenético sugerido poderá ser especializado e aperfeiçoado quando aplicado a casos particulares de tratamento. Tanto o modelo utilizado quanto o algoritmo transgenético poderão se beneficiar, futuramente, da adição de conhecimento específico *a priori* ou por hibridizações do processo de solução, práticas cada vez mais usuais na literatura da área.

Agradecimentos

A presente pesquisa foi apoiada pelo CNPq através do projeto CT-Info 506364/04-6 e contou com a participação técnica da Liga Norte-riograndense contra o Câncer.

Referências Bibliográficas

- (1) Acosta, R.; Ehrgott, M.; Nevin, D.; Reese, J. & Salter, B. (2005). Comparing Beam Selection Strategies in Radiotherapy Treatment Design: The Influence of Dose Point Resolution. Mathematics Technical Report #97, Trinity University, USA.
- (2) Araújo, F.S.L.N. (2006). Um Estudo Algorítmico para Otimização do Plano de Tratamento da Radioterapia Conformal. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Sistemas e Computação, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.
- (3) Arcangeli, G.; Benassi, M.; Nieddu, L.; Passi, C.; Patrizi, G. & Russo, M.T. (2002). Optimal adaptive control of treatment planning in radiation therapy. *European Journal of Operational Research*, **140**, 399-412.
- (4) Aubry, J-F.; Beaulieu, F.; Sévigny, C.; Beaulieu, L. & Tremblay, D. (2006). Multiobjective optimization with a modified simulated annealing algorithm for external beam radiotherapy treatment planning. *Medical Physics*, **33**(12), 4718-4729.
- (5) Beaulieu, F.; Beaulieu, L.; Tremblay, D. & Roy, R. (2004). Simultaneous optimization of beam orientations wedge filters and field weights for inverse planning with anatomy-based MLC fields. *Med. Phys.*, **31**, 1546-1557.
- (6) Bortfeld, T. & Schlegel, W. (1993). Optimisation of beam orientation in radiation therapy: some theoretical considerations. *Physics in Medicine and Biology*, **38**, 291-304.
- (7) Chen, D.Z. & Hu, X.S. (2003). Computing optimal beams in two and three dimensions. *Journal of Combinatorial Optimization*, **7**(2), 111-136.

- (8) Coello, C.A.C.; Van Veldhuizen, D.A. & Lamont, G.B. (2002). *Evolutionary Algorithms for Solving Multi-Objective Problems*. Kluwer, Boston.
- (9) Conover, W.J. (2001). *Practical Nonparametric Statistics*. 3rd Ed., John Wiley & Sons.
- (10) Cotrutz, C.; Lahanas, M.; Kappas, C. & Baltas, D. (2001). A multiobjective gradient based dose optimization algorithm for external beam conformal radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, **46**(8), 2161-2175.
- (11) Crooks, S.M.; Pugachev, A.; King, C. & Xing, L. (2002). Examination of the effect of increasing the number of radiation beams on a radiation treatment plan. *Physics in Medicine and Biology*, **47**, 3485-3501.
- (12) Deb, K. & Goel, T. (2001). Controlled elitist non-dominated sorting genetic algorithms for better convergence. **In:** *Evolutionary Multi-criterion Optimization (EMO 2001)* [edited by E. Zitzler et al.], First International Conference, EMO 2001, Zurich, Switzerland, March 7-9 2001, Proceedings. *Lecture Notes in Computer Science*, 1993, 67-81.
- (13) Dutta, C. & Pan, A. (2002). Horizontal gene transfer and bacterial diversity. *Journal of Biosciences*, **27**, 27-33.
- (14) Ehrgott, M.; Holder, A. & Reese, J. (2008). Beam selection in radiotherapy design. *Linear Algebra and its Applications*, **428**, 1272-1312.
- (15) Ehrgott, M. & Johnston, R. (2003). Optimisation of beam directions in intensity modulated radiation therapy planning. *OR Spectrum*, **25**(2), 251-264.
- (16) Ehrgott, M. & Gandibleux, X. (2004). Approximative solution methods for multiobjective combinatorial optimization. *Top*, **12**(1), 1-89.
- (17) Engel, K. & Tabbert, E. (2005). Fast simultaneous angle, wedge, and beam intensity optimization in inverse radiotherapy planning. *Optimization and Engineering*, **6**, 393-419.
- (18) Ferris, M.C.; Meyer, R.R. & D'Souza, W. (2006). Radiation treatment planning: Mixed integer programming formulations and approaches. **In:** *Handbook on Modeling for Discrete Optimization, International Series in Operations Research & Management Science*, **88**, Springer, 317-340.
- (19) Gersho, A. & Gray, R.M. (1991). *Vector quantization and signal compression*. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA.
- (20) Goldbarg, E.F.G. & Goldbarg, M.C. (2009). Transgenetic Algorithm: A New Endo-symbiotic Approach for Evolutionary Algorithms. **In:** *Foundations of Computational Intelligence 3*, Global Optimization Series: Studies in Computational Intelligence 203 [edited by Abraham, A.; Hassanien, A.-E.; Siarry, P. and Engelbrecht, A.], 2009, Approx. 300 p., Hardcover, ISBN: 978-3-642-01084-2.
- (21) Gouvêa, E.F. (2001). *Transgenética Computacional: Um Estudo Algorítmico*. D. Sc. Thesis, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- (22) Gustafsson, A.; Lind, B.K. & Brahme, A. (1994). A generalized pencil beam algorithm for optimization in radiation therapy. *Medical Physics*, **21**(3), 343-356.

- (23) Haas, O.C.L.; Burnham, K.J. & Mills, J.A. (1998). Optimization of beam orientation in radiotherapy using planar geometry. *Physics in Medicine and Biology*, **43**(8), 2179-2193.
- (24) Hamacher, H.W. & Küfer, K.H. (2002). Inverse radiation therapy planning: A multiple objective optimization approach. *Discrete Applied Mathematics*, **118**(1-2), 145-161.
- (25) Henze, K.; Schnarrenberger, C. & Martin, W. (2001). Endosymbiotic gene transfer: A special case of horizontal gene transfer germane to endosymbiosis, the origins of organelles and the origins of eukaryotes. **In:** *Horizontal Gene Transfer* [edited by Syvanen, M. and Kado, C.], Academic Press, 343-352.
- (26) Holder, A. & Salter, B. (2005). A tutorial on radiation oncology and optimization. **In:** *Tutorials on Emerging Methodologies and Applications in Operations Research*, Springer, 4-1-4-46.
- (27) Horwitz, E.M. & Hanks, G.E. (2000). External beam radiation therapy for prostate cancer. *CA—Cancer Journal for Clinicians*, **50**, 349-375.
- (28) Hou, Q.; Wang, J.; Chen, T. & Galvin, J.M. (2003). Beam orientation optimization for IMRT by a hybrid method of the genetic algorithm and the simulated dynamics. *Medical Physic*, **30**(9), 2360-2367.
- (29) Knowles, J.; Thiele, L. & Zitzler, E. (2006). *A Tutorial on the Performance Assessment of Stochastic Multiobjective Optimizers*. TIK 214, Computer Engineering and Networks Laboratory (TIK), Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zurich.
- (30) Lee, E.K.; Fox, T. & Crocker, I. (2003). Integer programming applied to intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Annals of Operations Research*, **119**, 165-181.
- (31) Lim, J.; Ferris, M.C.; Wright, S.J.; Shepard, D.M. & Earl, M.A. (2002). An Optimization Framework for Conformation Radiation Treatment Planning. Optimization Technical Report 02-08, Computer Sciences Department, University of Wisconsin, Madison.
- (32) Margulis, L. (1991). *Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis*. The MIT Press.
- (33) Maynard-Smith, J. & Szathmáry, E. (1995). *The Major Transitions in Evolution*. W. H. Freeman, Oxford.
- (34) Monz, M.; Küfer, K.H.; Bortfeld, T.R. & Thieke, C. (2008). Pareto navigation-algorithmic foundation of interactive multicriteria IMRT planning. *Physics in Medicine and Biology*, **53**, 985-998.
- (35) Pierce, S.K.; Massey, S.E.; Hanten, J.J. & Curtis, N.E. (2003) Horizontal transfer of functional nuclear genes between multicellular organisms. *Biological Bulletin*, **204**, 237-240.
- (36) Portal da Saúde do Governo Brasileiro (2008). <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel2007_final_web.pdf>. Último acesso em junho de 2008.
- (37) Pugachev, A. & Xing, L. (2001). Pseudo beam's-eye-view as applied to beam orientation selection in intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **51**(5), 1361-1370.

- (38) Pugachev, A. & Xing, L. (2002). Incorporating prior knowledge into beam orientation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **54**(5), 1565-1574.
- (39) Rowbottom, C.G.; Khoo, V.S. & Webb, S. (2001). Simultaneous optimization of beam orientations and beam weights in conformal radiotherapy. *Medical Physics*, **28**(8), 1696-1702.
- (40) Rowbottom, C.G.; Webb, S. & Oldham, M. (1998). Improvements in prostate radiotherapy from the customization of beam directions. *Medical Physics*, **25**, 1171-1179.
- (41) Schreiber, E.; Lahanas, M.; Uricchio, R.; Theodorou, K.; Kappas, C. & Baltas, D. (2003). A geometry based optimization algorithm for conformal external beam radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, **48**(12), 1825-1841.
- (42) Schreiber, E.; Lahanas, M.; Xing, L. & Baltas, D. (2004). Multiobjective evolutionary optimization of the number of beams, their orientations and weights for intensity-modulated radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, **49**(5), 747-770.
- (43) Shao, L. & Ehrgott, M. (2006). Multiple Objective Linear Programming in Radiotherapy Treatment Planning. Technical Report, Department of Engineering Science, The University of Auckland.
- (44) Shapiro, J.A. (1999). Transposable elements as the key to a 21st century view of evolution. *Genetica*, **107**, 171-179.
- (45) Söderstrom, S. & Brahme, A. (1992). Selection of suitable beam orientations in radiation therapy using entropy and Fourier transform measures. *Physics in Medicine and Biology*, **37**(4), 911-924.
- (46) Söderstrom, S.; Gustafsson, A. & Brahme, A. (1993). The clinical value of different treatment objectives and degree of freedom in radiation therapy optimization. *Radiotherapy and Oncology*, **29**(2), 148-163.
- (47) Stein, J.; Mohan, R.; Wang, X-H.; Bortfeld, T.; Wu, Q.; Ling, C.C. & Schelgel, W. (1997). Number and orientation of beams in intensity-modulated radiation treatments. *Medical Physics*, **24**(2), 149-160.
- (48) Stewart, B.W. & Kleihues, M.D. (2000). *World Cancer Report*. IARC Press, Lyon.
- (49) Tamei Baofa Câncer Hospital, Liver Câncer CT Picture (2002). <<http://www.ucurecancer.org/images/faq4big2.jpg>>. Acesso em abril 2006.
- (50) Thieke, C.; Küfer, K.H.; Monz, M.; Scherrer, A.; Alonso, F.V.; Ölfke, U.; Huber, P.; Debus, J. & Bortfeld, T.R. (2007). A new concept for interactive radiotherapy planning with multicriteria optimization: first clinical evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, **85**, 292-298.
- (51) Wang, C.; Dai, J. & Hu, Y. (2003). Optimization of beam orientations and beam weights for conformal radiotherapy using mixed integer programming. *Physics in Medicine and Biology*, **48**(4), 4065-4076.
- (52) Wang, X.; Zhang, X.; Dong, L.; Liu, H.; Wu, Q. & Mohan, R. (2004). Development of methods for beam angle optimization for IMRT using an accelerated exhaustive search strategy. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics*, **60**(4), 1325-1337.

- (53) Woudstra, E. & Heijmen, B.J.M. (2003). Automated beam angle and weight selection in radiotherapy treatment planning applied to pancreas tumors. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics*, **56**(3), 878-888.
- (54) Wu, X.; Zhu, Y.; Dai, J. & Z. Wang. Z. (2000). Selection and determination of beam weights based on genetic algorithms for conformal radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, **45**(9), 2547-2558.
- (55) Yu, Y. (1997). Multiobjective decision theory for computational optimization in radiation therapy. *Medical Physics*, **25**, 445-54.
- (56) Zaneveld, J.R.; Nemergut, D.R. & Knight, R. (2008). Are all horizontal gene transfers created equal? Prospects for mechanism-based studies of HGT patterns. *Microbiology*, **154**, 1-15.
- (57) Zitzler, E. & Thiele, L. (1999). Multiobjective evolutionary algorithms: A comparative case study and the strength Pareto approach. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, **3**(4), 257-271.
- (58) Zitzler, E.; Thiele, L.; Laumanns, M.; Fonseca, C.M. & Fonseca, V.G. (2003). Performance assessment of multiobjective optimizers: An analysis and review. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, **7**(2), 117-132.