

ALGORITMO GRASP APLICADO AO PROBLEMA DE PLANEJAMENTO DO TRATAMENTO POR RADIOCIRURGIA

José André de Moura Brito

Escola Nacional de Ciências Estatísticas (ENCE/IBGE)
Rua André Cavalcanti, 106, sala 403, Centro – Rio de Janeiro – RJ.
E-mail: jambrito@gmail.com

Nelson Maculan

Universidade Federal do Rio de Janeiro (COPPE/UFRJ)
Av. Horácio Macedo, 2030 - CT, Bloco H, sl. 319 - Cidade Universitária - Rio de Janeiro, RJ.
E-mail: nelson.maculan@gmail.com

Luciana Roque Brito

Centro Universitário Anhanguera de Niterói - UNIAN
Rua Visconde do Rio Branco, 137, Centro Niterói, Rio de Janeiro
E-mail: lubritoroque@gmail.com

RESUMO

A radiocirurgia é uma técnica terapêutica não invasiva aplicada ao tratamento de lesões associadas, por exemplo, a tumores cerebrais. A terapia Gamma Knife aplica pequenos feixes de radiação (tiros focados) sobre a lesão. Esses feixes, por sua vez, têm o formato aproximado de esferas, que podem ter diferentes raios, de acordo com os ajustes do equipamento utilizado. Efetuar a configuração desse equipamento no que diz respeito ao posicionamento, número e tamanho dos feixes que serão aplicados à lesão, corresponde a resolver um problema de recobrimento no \mathfrak{R}^3 com restrições particulares. Neste sentido, o presente trabalho traz a proposta de um algoritmo heurístico desenvolvido a partir do estudo da metaheurística GRASP. No final do trabalho são apresentados alguns resultados computacionais concernentes à aplicação do algoritmo em um conjunto de instâncias.

PALAVRAS CHAVE. Radiocirurgia. Recobrimento. Metaheurística GRASP.

Área principal MH

ABSTRACT

Radiosurgery is a non-invasive therapeutic technique applied to the treatment of lesions, such as brain tumors. The Gamma Knife therapy applies small beams (focused shots) of radiation over the tumor. These beams, in turn, have the approximate shape of spheres that may have different radii, according to the settings of the used equipment. Configuring this equipment with respect to positioning, the number and size of beams that will be applied to the lesion corresponds to solving a covering problem with constraints in \mathfrak{R}^3 . Thus, the present work proposes a heuristic algorithm developed from the study of the GRASP metaheuristic. At the end of the work a few computational results regarding the application of the algorithm in a set of instances are presented.

KEYWORDS. RadioSurgery. Covering. GRASP Metaheuristics.

Main area MH

1. Introdução

A radiocirurgia é um tipo de radioterapia utilizada para o tratamento de lesões provocadas pelo câncer e por outras doenças que atingem, por exemplo, o cérebro, permitindo alcançá-las e tratá-las sem que haja a necessidade de abrir o crânio, ou seja, constitui-se como um procedimento não invasivo. Resultado de uma cooperação conjunta de especialistas nas áreas de Neurocirurgia, Radiologia, Radioterapia e Física, a radiocirurgia é indicada, principalmente, para o tratamento de lesões de difícil acesso cirúrgico no que concerne ao interior do cérebro. Os resultados obtidos com a aplicação dessa técnica terapêutica são animadores, e os efeitos colaterais e danos causados ao cérebro têm se mostrado pequenos, quando comparados aos danos provocados pelos tumores e por tratamentos de outros tipos.

A aplicação dessa técnica terapêutica é denominada, também, radiocirurgia por Gamma Knife. Basicamente, o equipamento utilizado neste procedimento, unidade de Gamma Knife, aplica pequenos feixes (tiros focados) de radiação sobre o tumor. Esses feixes, por sua vez, têm a forma aproximada de “esferas” que, de acordo com os ajustes do equipamento, podem ter diferentes diâmetros. Observa-se que a gravidade da lesão define o número de sessões de radiocirurgia, bem como o número de tiros ou feixes que devem ser aplicados sobre a lesão.

A relevância deste tipo de tratamento para a área saúde e a sua complexidade têm despertado, nos últimos anos, o interesse de muitos pesquisadores das áreas da Física, da Medicina e, em particular, da área de Otimização. No que se refere à Otimização, tal interesse também é compartilhado em função do problema que está intrinsecamente associado ao procedimento realizado neste tipo de tratamento. Mais especificamente, definir um plano de tratamento considerando, simultaneamente, o número, o posicionamento e o tamanho dos feixes que serão aplicados à lesão, corresponde a resolver um problema de recobrimento no \mathbb{R}^3 que agrega restrições. Com o objetivo de auxiliar na resolução desse problema, o presente trabalho traz a proposta de um algoritmo heurístico que foi desenvolvido a partir do estudo da metaheurística GRASP.

Além desta introdução, este trabalho é composto por mais três seções, a saber: a seção dois apresenta os conceitos associados à radiocirurgia e traz uma descrição detalhada do problema de planejamento do tratamento por radiocirurgia; a seção três apresenta sucintamente a metaheurística GRASP e descreve, em detalhes, o algoritmo heurístico proposto; a seção quatro traz um conjunto de resultados computacionais produzidos a partir da aplicação desse algoritmo em um conjunto de instâncias artificiais.

2. Radiocirurgia e Definição do Problema

A radiocirurgia consiste em um tipo de tratamento que utiliza radiações ionizantes (Ganz, 2011 e Justino et al., 2004), sendo essas radiações dirigidas por um sistema de coordenadas espaciais (estereotaxia) para atingir tumores, malignos ou benignos, e malformações arteriovenosas, em regiões profundas do cérebro. Além disso, a radiocirurgia pode ser utilizada para correção de distúrbios funcionais, sendo aplicada em determinadas regiões do cérebro com o objetivo de normalizar a sua atividade.

Foi desenvolvida a partir da associação de dois tipos de tratamento para lesões intracerebrais, a saber: a radioterapia e a neurocirurgia. Na primeira é levada em conta a capacidade que as radiações ionizantes têm de eliminar focos de lesões, sem a necessidade de que o paciente seja submetido a procedimentos invasivos cirúrgicos. Quanto à segunda modalidade, utiliza-se um sistema de localização e de definição de alvo cada vez mais moderno e preciso. Essa precisão é atingida a partir da associação da estereotaxia (Ganz, 2011) com exames de imagem sofisticados. Observa-se que há muitas doenças do cérebro para as quais a realização de um tratamento cirúrgico convencional é difícil, ou traz consequências nocivas à saúde do paciente, devido às artérias, nervos, e outras vias estruturais serem danificadas.

Enquanto a radioterapia convencional direciona os raios por meio de posições fixas, fracionando as doses de radiação ao longo de algumas poucas semanas, a radiocirurgia é realizada em uma única sessão, ou em algumas poucas sessões, com a aplicação de altas doses de radiação, variando-se a posição e o tamanho do feixe de raios na área a ser tratada, poupando em

grande parte os tecidos normais do cérebro. É um procedimento que combina alta eficácia e uma boa tolerabilidade, e que pode ser realizado para o tratamento de mais de uma lesão. Além disso, para a realização desse procedimento, exige-se muita precisão na localização do alvo a ser irradiado e no posicionamento e imobilização do paciente. Para isso, um anel metálico (estereotáxico) é fixado externamente ao crânio, oferecendo referências espaciais de fácil identificação e que permitem exatidão no direcionamento dos raios.

A radiação é aplicada externamente, não havendo a necessidade de abrir o crânio para alcançar a área a ser tratada, ou seja, trata-se de um procedimento não invasivo. Na figura a seguir pode ser observado o progresso no tratamento de uma lesão mediante a realização de sessões de radiocirurgia.



Figura 1 – Progresso no tratamento de uma lesão (seta) considerando sessões de radiocirurgia¹
Esquerda: Antes da radiocirurgia. Direita: Quatro meses depois da radiocirurgia

O termo radiocirurgia foi primeiramente introduzido por Leksell em 1951 (Leksell, 1951), com o objetivo de tratar um paciente com neuralgia. Basicamente, o doutor Leksell combinou a técnica de terapia rotacional, comum à época, com um capacete estereotáxico que ele mesmo havia projetado. Em 1958, o doutor Leksell e mais dois colegas (Larson, Leksell and Rexed, 1958) apresentaram a radiocirurgia com feixes de prótons e, em 1962, Kjelberg (Kjelberg, 1979) deu início aos primeiros procedimentos realizados com base em radiocirurgia com feixe de prótons para o tratamento de malformações arteriovenosas. A partir de 1983, tendo em vista dificuldades técnicas e de ajuste das doses na terapia com prótons, foi fabricado primeiro equipamento de radiocirurgia, sendo tal equipamento denominado Gamma Knife. A partir dessa época, com o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico por imagens, e com o avanço tecnológico no que se refere aos aceleradores lineares, foi experimentado um grande avanço dessa nova modalidade de terapia.

Em particular, nos últimos dez anos, a radiocirurgia tem sido usada como uma primeira abordagem, por exclusão ou falhas de outras técnicas, ou como suplemento delas, tais como outros tipos de cirurgia cerebral, quimioterapia e radioterapia. As áreas correspondentes aos alvos de radiação altamente precisos dentro do cérebro são definidas pelo cirurgião com base em imagens, quais sejam: de tomografia computadorizada, de ressonância magnética e de angiografia do cérebro.

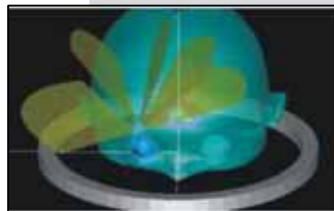


Figura 2 - Imagem tridimensional produzida por computador, apresentando o tumor e as estruturas cerebrais mais sensíveis à radiação²

¹ Figura obtida em <http://www.cerebromente.org.br/n02/tecnologia/radiocirurg.htm>

² Figura obtida em <http://lucrativa.com.br/tc/peinst.pdf>

Em uma unidade Gamma Knife os feixes são colimados (dirigidos) e centralizados na lesão intracraniana a ser tratada. Segundo Justino et al. (2004) e Ganz (2011), ao realizar o tratamento com a unidade de Gamma Knife, são considerados os seguintes aspectos: (i) Utilização de um arco estereotáxico, fixado no crânio do paciente, de forma a possibilitar a localização do alvo e uma melhor acurácia no posicionamento do isocentro (dose de radiação) dentro do volume alvo (tumor); (ii) Tratamento de alvos com volumes pequenos, em geral, com menos de 5 cm de diâmetro, para minimizar o volume de tecido normal irradiado; (iii) Utilização de múltiplos feixes convergentes em um isocentro para se criar um alto gradiente de dose.

- (i) Um arco estereotáxico é um dispositivo que ajuda na localização espacial acurada de lesões intracerebrais (figura 3). Ele permanece fixado na calota craniana durante toda a seção de tratamento. Para ajudar na obtenção das imagens de tomografia computadorizada, uma caixa localizadora é adaptada ao arco. Esta junção permite o estabelecimento de uma correlação das imagens obtidas com pontos específicos do sistema cartesiano.

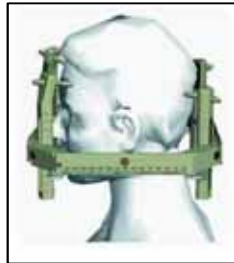


Figura 3 – Ilustração de um Arco Estereotáxico³

- (ii) A primeira unidade de Gamma Knife, construída em 1968, consistia de 179 fontes cobalto-60, ao redor de um aparato mecânico no formato de um capacete, baseado em um sistema de colimadores que fazia o feixe de cada fonte convergir para o mesmo ponto. Já a partir da década de 80, as unidades foram modernizadas e passaram a trabalhar com dispositivos denominados colimadores secundários mutáveis ou capacetes, sendo cada capacete responsável por colimar um feixe para um diâmetro específico. Atualmente, todas as unidades de Gamma Knife dispõem de quatro tipos de colimadores, com diâmetros de, respectivamente, 4 mm, 8 mm, 14 mm e 18 mm. As figuras 4 e 5 apresentam, respectivamente, os colimadores e uma unidade de Gamma Knife.



Figura 4 – Capacete e os colimadores⁴



Figura 5 – Unidade de Tratamento Gamma Knife³

³ Figura obtida em <http://www.beaumontgammaknife.org/overview.html>

⁴ Figura obtida de Ganz (2011)

- (iii) A utilização de múltiplos feixes de irradiação é algo comum no que diz respeito ao tratamento de lesões profundas. Atualmente, as unidades de Gamma Knife concentram a dose de radiação em um único ponto a partir de múltiplas entradas de feixes convergentes (vide figura 6).

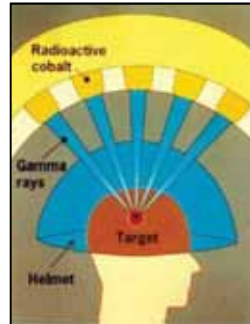


Figura 6 – Ilustração da aplicação de um feixe de radiação no tumor (alvo)³

Conforme relatado em Liberti, Maculan e Zhang (2009), ao utilizar a unidade de Gamma Knife, vários feixes de radiação são focados e transformados, gerando um conjunto de “tiros” (shots) de forma aproximadamente esférica, com altas doses de radiação sobre o tumor. Com a tecnologia que é atualmente oferecida, podem ser realizados planos de tratamento considerando a utilização de até 15 tiros. Não obstante, um número de tiros superior a 10 não é desejável no que concerne às rotinas de tratamento clínico (Jitprapaikulsarn, 2005 e Lim, 2002), uma vez que o planejamento de tratamento torna-se complexo e demorado quando vários tiros são necessários para tumores grandes ou irregulares.

No problema de planejamento do tratamento por radiocirurgia, doravante chamado problema de radiocirurgia, busca-se um plano de tratamento que seja eficaz. Neste sentido, a eficácia do tratamento está associada, por ordem de prioridade, à observância das seguintes restrições: (i) cobrir o tumor o máximo possível; (ii) minimizar o número de tiros e reduzir o volume de tecidos sadios atingidos pelos tiros e (iii) reduzir a sobreposição desses tiros.

Para o desenvolvimento de uma formulação matemática ou de um método que contemple as especificidades do problema radiocirurgia e, em particular, as restrições acima, deve-se determinar uma estrutura de representação para o problema. Em geral, um tumor (volume alvo) pode ter uma forma irregular. Mas, no que se refere ao desenvolvimento deste trabalho, e em consonância com outros trabalhos da literatura, é considerado que os tumores serão modelados por elipsoides com a maior de suas dimensões tendo até 25mm, ou por esferas com raio de até 25mm. Além disso, considera-se que os tiros (shots) são representados por esferas de raios 2mm, 4mm, 7mm ou 9mm. Levando em conta essas observações, o problema de radiocirurgia pode ser mapeado em um dos seguintes problemas: (i) problema de recobrimento de um sólido no \mathcal{R}^3 por esferas (problema de minimização); (ii) problema de empacotamento de esferas em um sólido no \mathcal{R}^3 (problema de maximização) (Conway and Sloane, 1999, Toth, 1983). Segundo Pinto (2015), enquanto os problemas de recobrimento e empacotamento no \mathcal{R}^2 já são bem estudados e solucionáveis a partir da aplicação de uma variada gama de métodos, as suas respectivas versões no \mathcal{R}^3 ainda são difíceis de resolver quando é considerada a busca pelo ótimo global.

Em particular, no que concerne ao problema de recobrimento associado à aplicação em questão, deve-se maximizar a cobertura de um sólido (tumor) no \mathcal{R}^3 utilizando-se o menor número possível de esferas (tiros) com raios $r_i \in \mathbb{R}$ ($R = \{2,4,7,9\}$ mm) e, simultaneamente, reduzir a cobertura de regiões externas ao sólido (tecidos sadios) e a sobreposição das esferas (de tiros). Em um caso extremo, ou seja, quando a sobreposição das esferas não é permitida, configura-se um problema de empacotamento no \mathcal{R}^3 . Todavia, conforme resultados apresentados em Sutou (2002), o empacotamento de esferas idênticas no \mathcal{R}^3 ocupa, no máximo, 74% desse espaço. Considerando o empacotamento com esferas de diferentes raios, como no caso da aplicação em questão, pode-se observar um percentual maior, ou seja, maior cobertura.

Não obstante, como nesta aplicação prioriza-se a maximização da cobertura, optou-se uma abordagem baseada no problema de recobrimento no \mathcal{R}^3 . Observa-se que outros trabalhos da literatura também abordam esta aplicação a partir do problema de recobrimento.

A literatura existente sobre o uso de técnicas de otimização para o problema de radiocirurgia traz, basicamente, abordagens baseadas em formulações de programação não-linear, linear-inteira e no uso de heurísticas. Em particular, os trabalhos de Sonderman and Abrahamson (1985), Wang (1999), Lim (2002), Ferris, Lim and Shepard (2003), Jitprapaikulsarn (2005), Liberti, Maculan and Zhang (2009), Shuang (2009) e Pinto (2015), constituem um bom sumário dessas abordagens.

3. Algoritmo Proposto

3.1 GRASP

O *GRASP* (*Greedy Randomized Adaptive Search Procedure*) consiste em um método iterativo (Feo and Resende, 1995), (Glover and Kochenberger, 2002, chapter 8) que tem sido aplicado para resolver diversos problemas de otimização combinatória e que utiliza dois procedimentos, a saber: construção e busca local. Durante m iterações, aplica-se o procedimento de construção, seguido do procedimento de busca local. A finalidade do procedimento de construção é produzir uma solução viável s_o que será melhorada mediante a aplicação do procedimento de busca local, que tende a produzir uma solução s^* de qualidade superior à solução s_o no que diz respeito ao valor da função objetivo. A melhor solução obtida após as m iterações do GRASP será a solução do problema de otimização em questão. A figura a seguir ilustra a aplicação do GRASP considerando um problema de maximização.

```

fbest ← -∞
Para k ← 1 até m Faça
    so ← construção()
    s* ← busca_local(so)
    Se (f(s*) > fbest) Então
        sbest ← s* (solução do problema)
        fbest ← f(s*) (valor da função objetivo)
Fim-Para
Fim-Para
Retornar(s*)
    
```

Figura 7 – Pseudocódigo do GRASP

A construção da solução s_o é baseada uma lista de candidatos (*LC*) formada por todos os elementos que, se incorporados em s_o , produzem uma solução viável. Definida a *LC*, deve-se avaliar todos os seus elementos através de uma função $g(\cdot)$, que permite determinar o custo de se adicionar um novo elemento $i \in LC$ na solução s_o . De acordo com os autores do método, de forma a dar maior variabilidade às soluções que serão produzidas na construção, deve-se definir uma lista de candidatos restrita (*LCR*), formada pelos melhores elementos avaliados na *LC* através de uma função $g(\cdot)$. Ou seja, aqueles que se incorporados à solução em construção produzem os maiores acréscimos na função objetivo, considerando um problema de maximização.

Para a construção da *LCR*, em cada iteração da fase de construção, denotam-se respectivamente por g_{min} e g_{max} os menores e maiores acréscimos produzidos pela inserção de um elemento $i \in LC$ em s_o segundo a avaliação de $g(\cdot)$. A partir da aplicação dessa função, e da utilização dos valores g_{min} e g_{max} define-se:

$$LCR = \{i \in LC \mid g(i) \geq g_{min} + \alpha(g_{max} - g_{min}), \alpha \in [0, 1]\}. \quad (1)$$

Conforme descrito mais à frente, no que diz respeito ao algoritmo GRASP proposto para o problema de radiocirurgia, os elementos da *LC* e da *LCR* estão associados às possíveis localizações e tamanhos dos tiros (centros e raios das esferas) e aos percentuais de cobertura de cada tiro em relação ao tumor que deve ser tratado, e a função $g(\cdot)$ avalia o percentual de cobertura do tumor pelos tiros.

3.2 Algoritmo GRASP

3.2.1 Representação do Tumor e de uma Solução:

Para o desenvolvimento do algoritmo GRASP para este problema buscou-se, inicialmente, a definição de uma estrutura de representação para o tumor (lesão), bem como dos tiros (shots). Neste sentido, conforme comentado na seção anterior, nos trabalhos da literatura um tumor pode é representado por um sólido $T \subset \mathfrak{R}^3$, em geral, por uma esfera ou por um elipsoide.

$$T = \{(x, y, z) \in \mathfrak{R}^3 | (x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2 \leq r^2\} \quad (2)$$

$$T = \{(x, y, z) \in \mathfrak{R}^3 | (x-x_0)^2/a^2 + (y-y_0)^2/b^2 + (z-z_0)^2/c^2 \leq 1\} \quad (3)$$

Por sua vez, os k tiros que serão utilizados no plano de tratamento são definidos por esferas de raio $r_i \in R = \{2, 4, 7, 9\}$ mm ($i=1, \dots, k$), com os seus respectivos centros associados aos pontos $(x, y, z) \in T$.

Inicialmente, avaliando as equações acima, observa-se que há infinitos pontos de T que devem ser cobertos e que também podem ser utilizados como os centros das esferas, ou seja, temos um problema recobrimento sobre o contínuo. Não obstante, assim como em outras abordagens propostas na literatura, o presente problema será resolvido considerando uma discretização de T . A adoção deste procedimento é embasada na seguinte observação: Para realizar o tratamento por radiocirurgia o volume alvo (tumor) é mapeado através de imagens de ressonância magnética ou de tomografia computadorizada, ou seja, o volume já é um objeto discretizado, em função da natureza das imagens.

Considerando essa observação, define-se um paralelepípedo P de dimensões $\{2r, 2r, 2r\}$ ou $\{2a, 2b, 2c\}$ tal que $T \subset P$. Em seguida, divide-se cada uma de suas dimensões por um valor Δ ($\Delta < 2$ mm), produzindo uma malha P' (grid) formada por pontos (x_i, y_i, z_i) ($i=1, \dots, m$). Os pontos de P' que pertencem ao sólido T definem uma região T' formada por n pontos ($n < m$), ou seja, correspondem a uma discretização do tumor. Dessa forma, os pontos em T' devem ser cobertos pelas esferas (tiros) e, também, são pontos candidatos aos centros dessas esferas.

Além disso, de forma a evitar que grande parte do volume das esferas ocupe uma área externa a T' , ou seja, que uma grande região com tecidos sadios seja atingida pela radiação, restringe-se a ocupação dessa região mediante a introdução de um parâmetro ϵ . Esse parâmetro é utilizado para definir uma região de segurança T'' constituída por w pontos ($w < n$). Isso implica que os k centros das esferas assumirão valores em pontos $(x_i, y_i, z_i) \in T''$ ($T'' \subset T'$):

$$T'' = \{(x_i, y_i, z_i) \in T' | (x_i-x_0)^2 + (y_i-y_0)^2 + (z_i-z_0)^2 \leq (r-\epsilon)^2\} \quad (4)$$

$$T'' = \{(x_i, y_i, z_i) \in T' | (x_i-x_0)^2/(a-\epsilon)^2 + (y_i-y_0)^2/(b-\epsilon)^2 + (z_i-z_0)^2/(c-\epsilon)^2 \leq 1\} \quad (5)$$

A figura a seguir ilustra um tumor representado pelo elipsoide maior com dimensões de 1.0, 2.0 e 3.0 cm (centrado na origem) e a sua região de segurança T'' correspondente ao elipsoide menor e de dimensões 0.7, 1.7 e 2.7 cm ($\epsilon=0.3$).

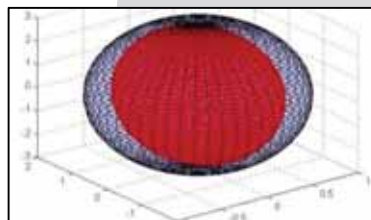


Figura 8 – Região de Segurança

Após a determinação da região de segurança, calcula-se para cada ponto $(x_i, y_i, z_i) \in T''$ ($i=1, \dots, w$) (pontos candidatos aos centros das esferas) e cada raio $r_i \in R = \{2, 4, 7, 9\}$ mm o percentual do volume de T' coberto por cada esfera de raio r_i e centrada em (x_i, y_i, z_i) ($i=1, \dots, w$). Esses percentuais, bem como os centros (x_i, y_i, z_i) , são armazenados em quatro matrizes denotadas, respectivamente, por M_2 , M_4 , M_7 e M_9 .

Dessa forma, a i -ésima linha de M_q ($q=2,4,7,9$) contém: (i) o percentual do volume de T' que é coberto pela esfera de raio $r=q$ (mm) e (ii) o ponto $(x_i, y_i, z_i) \in T'$ no qual a esfera está centrada.

3.2.1 Procedimento de Construção:

Para produzir uma solução viável s_o para o problema, além dos percentuais de cobertura armazenados em M_2 , M_4 , M_7 e M_9 , o procedimento de construção avalia as soluções inteiras e positivas que satisfazem, simultaneamente, as três inequações a seguir:

$$1 \leq e_2 + e_4 + e_7 + e_9 \quad (6)$$

$$e_2 + e_4 + e_7 + e_9 \leq 10 \quad (7)$$

$$\frac{4}{3} \pi \cdot 0,2^3 \cdot e_2 + \frac{4}{3} \pi \cdot 0,4^3 \cdot e_4 + \frac{4}{3} \pi \cdot 0,7^3 \cdot e_7 + \frac{4}{3} \pi \cdot 0,9^3 \cdot e_9 \geq 0,95 \text{volume}(T) \quad (8)$$

As variáveis e_2 , e_4 , e_7 e e_9 correspondem, respectivamente, ao número de esferas de raio 2mm, 4mm, 7mm e 9mm que podem ser utilizadas para cobrir T' , ou seja, um possível plano de tratamento para o tumor discretizado. As equações (6) e (7) garantem uma cobertura com no mínimo uma esfera e no máximo dez esferas (restrição da aplicação). Já a equação (8) garante que a soma dos volumes das esferas utilizadas para cobertura deve corresponder, pelo menos, a 95%⁵ do volume de T . As p quádruplas $q_j = (e_2, e_4, e_7, e_9)$ que satisfazem simultaneamente (6), (7) e (8) são possíveis combinações de planos de tiros, sendo essas combinações armazenadas em uma matriz $Q_{p \times 4}$ para posterior utilização. Aplicando-se conceitos básicos análise de combinatória (Santos, Mello e Murari, 2007), conclui-se que o número de quádruplas (soluções) que satisfazem as equações (6) e (7) é dado pela seguinte expressão:

$$Tq = \sum_{t=1}^{10} \frac{(3+t)!}{3!t!} = 1000 \quad (9)$$

, sendo este número correspondente a um limite superior para p , dado que nem todas as quádruplas que satisfazem (6) e (7) também satisfazem (8).

Para produzir uma solução s_o para este problema, deve-se determinar os centros (em relação a T') das t esferas ($t=e_2+e_4+e_7+e_9$). Mais especificamente, os t centros de cada quádrupla $q_j \in Q$ ($j=1, \dots, p$) são determinados em t passos, associando-se cada q_j a um vetor v com t componentes correspondentes aos valores dos raios 2, 4, 7 e 9 replicados, respectivamente, e_2 , e_4 , e_7 e e_9 vezes. O exemplo a seguir ilustra esta fase do procedimento de construção.

Suponha que $q_j = (3, 1, 2, 0)$ tal que $q_j \in Q$, o que implica três esferas de raio 2, uma esfera de raio 4 e duas esferas de raio 7. A partir dessa quádrupla define-se o seguinte vetor: $v = (2, 2, 2, 4, 7, 7)$. Como a primeira componente de v tem o valor 2, a primeira esfera a ser adicionada à solução s_o terá raio 2mm. De forma a determinar o centro dessa esfera, atribui-se M_2 à LC e associa-se o menor e maior percentual de cobertura armazenados na LC , respectivamente, a g_{min} e g_{max} . A partir dessa associação define-se a pior cobertura e a melhor cobertura de T' por uma esfera de raio 2mm centrada em $(x_i, y_i, z_i) \in T'$. Em seguida, aplicando-se a equação (1), produz-se uma lista de candidatos restrita LCR , que contém os percentuais de cobertura e “os melhores centros” para a primeira esfera de raio 2mm a ser adicionada em s_o . Seleciona-se um elemento aleatoriamente da LCR , associando-o como centro da primeira esfera. A linha correspondente a este centro (x_i, y_i, z_i) deve ser excluída da LC . Procedimento análogo deve ser aplicado nos cinco passos seguintes, de forma a escolher os centros que serão associados às esferas de raios 2, 2, 4, 7 e 7mm. O quadro 1 traz o pseudocódigo do procedimento de construção proposto. Em particular, em função do limite superior determinado pela expressão (9), optou-se em trabalhar com um subconjunto de Q , definido por Q' (passo 3). Ou seja, em cada iteração do GRASP o procedimento de construção produz $|Q'|$ soluções que serão utilizadas para a aplicação do procedimento de busca local.

⁵ Valor determinado empiricamente a partir de experimentos com algumas instâncias.

- (1) Determine as Matrizes M_2, M_4, M_7 e M_9
- (2) Determine a matriz Q (todas possíveis combinações das esferas que satisfazem (6), (7) e (8))
- (3) Selecione aleatoriamente p' linhas de Q e defina uma matriz Q' (p' corresponde a 30% de p)
- (4) **Para** cada quádrupla $q_j \subset Q'$ **Faça**
- (5) Associe q_j a um vetor v , tal que: $v = (\underbrace{2, \dots, 2}_{e_2 \text{ vezes}}, \underbrace{4, \dots, 4}_{e_4 \text{ vezes}}, \underbrace{7, \dots, 7}_{e_7 \text{ vezes}}, \underbrace{9, \dots, 9}_{e_9 \text{ vezes}})$
- (6) **Para** $t \leftarrow -1$ até $|v|$ **faça**
- (7) Atribua à LC a matriz M_q correspondente ao raio v_t
- (8) Determine g_{min} e g_{max} de LC (pior e melhor cobertura)
- (9) Construa $LCR = \{i \in LC \mid g(i) \geq g_{min} + \alpha(g_{max} - g_{min}), \alpha \in [0, 1]\}$.
- (10) Selecione um elemento da LCR (centro (x_i, y_i, z_i)) e associe-o ao t -ésimo raio v_t
- (11) Insira o raio v_t e o centro (x_i, y_i, z_i) em s_o
- (12) Remova a i -ésima linha de LC (associada à M_q).
- (13) **Fim-para**
- (14) $S = S \cup s_o$ (S contém as $|Q'|$ soluções)
- (15) **Fim-Para**
- (16) Calcular os valores de **cov**, **miscov** e **overlap** para cada $s_o \subset S$

Quadro 1 - Procedimento de Construção do GRASP

A partir da aplicação deste procedimento, ficam definidos o quantitativo de esferas e os seus respectivos raios e centros, que correspondem às possíveis soluções iniciais para o problema. De forma a avaliar cada solução produzida, são utilizadas as três grandezas propostas no trabalho de Wei, Long and Ye (2003), quais sejam: i) **cov** – Percentual do volume de T' coberto pelas esferas; ii) **overlap** – Percentual do volume de T' coberto por mais de uma esfera e iii) **miscov** - percentual do volume exterior a T' e coberto pelas esferas. Cabe observar que a análise desses percentuais auxilia na escolha do que seria uma “melhor solução” para o problema.

Após o procedimento de construção, a busca local é aplicada em cada solução $s_o \in S$ que satisfaz as seguintes restrições: **Mincov** $\geq 75\%$ e **Maxoverlap** $\leq 50\%$, ou seja, um plano de tratamento que garante, pelo menos, 75% de cobertura da região com tumor e, no máximo, 50% de sobreposição dos tiros. Dessa forma, cada solução produzida pelo procedimento de construção e que satisfaz as restrições acima é denotada por s_v .

3.2.2 Procedimento de Busca Local:

Basicamente, a busca local modifica os centros das esferas associadas a cada solução s_v , produzindo uma mudança no valor nas grandezas **cov**, **miscov** e **overlap**.

Inicialmente, para a aplicação dessa busca, define-se um reticulado $G(\tau, \Delta)$, isto é, um paralelepípedo de dimensões $(2\tau, 2\tau, 2\tau)$ formado por paralelepípedos menores com dimensões (Δ, Δ, Δ) . Esse reticulado tem l pontos $(dx_j, dy_j, dz_j) \in \mathcal{R}^3 (j=1, \dots, l)$, onde $l = ((2\tau/\Delta) + 1)^3$ e $-\tau \leq dx_j \leq \tau$, $-\tau \leq dy_j \leq \tau$, $-\tau \leq dz_j \leq \tau$. Supondo, por exemplo, que $\tau=1$ e $\Delta=0.5$ tem-se: $dx_j = -1.0, -0.5, 0.0, 0.5, 1.0$; $dy_j = -1.0, -0.5, 0.0, 0.5, 1.0$; $dz_j = -1.0, -0.5, 0.0, 0.5, 1.0$. Neste caso, o reticulado seria formado por 125 pontos (triplos) no \mathcal{R}^3 . Uma vez construído $G(\tau, \Delta)$, e definidas as suas respectivas triplas, toma-se cada solução s_v , mais especificamente, os k centros (x_i, y_i, z_i) associados às esferas utilizadas para cobrir T' . Em seguida, soma-se a cada um desses centros cada um dos pontos (dx_j, dy_j, dz_j) ($j=1, \dots, l$). Esta operação determinará novos centros para as esferas de s_v , o que implica $k \cdot (l-1)$ novas soluções denotadas por s_v^* . De forma a exemplificar este procedimento de busca, considere uma particular solução s_v formada por duas esferas e que $\tau=1$ e $\Delta=0.5$. Aplicando as 124 triplas (a tripla $(dx_j, dy_j, dz_j) = (0, 0, 0)$ não é considerada, dado que não provoca mudança nos centros das esferas) definidas acima em cada centro são produzidas 248 soluções s_v^* .

E, assim como no caso do procedimento de construção, calcula-se para cada solução s_v^* , os valores das três grandezas propostas por Wei, Long and Ye (2003). Considerando esses valores, são definidos dois critérios para classificação de soluções ótimas, a saber: **Critério I:** Solução s_v^* com o maior valor de *cov* e **Critério II:** Solução s_v^* com menor valor de *miscov* e com valor de *cov* $\geq 80\%$.

Após m iterações do GRASP, considerando a aplicação dos procedimentos de construção e de busca local, toma-se a melhor solução s_v^* em relação ao critério I e a melhor solução s_v^* em relação ao critério II.

4. Resultados Computacionais

A presente seção traz um conjunto de resultados computacionais obtidos mediante a aplicação do algoritmo GRASP, que foi desenvolvido em linguagem *R* (<http://www.r-project.org/>) e executado em um computador com 16GB de memória RAM, sistema operacional Windows 8 (64 bits) e dotado de um processador I7 (oito núcleos e 2,6 GHz). Aproveitando a arquitetura multicore, os procedimentos de construção e de busca local do GRASP foram paralelizados utilizando a biblioteca *snowfall* disponível no R. De forma a avaliar o algoritmo no que concerne à qualidade das soluções produzidas e aos tempos de processamento, foi realizado um conjunto de experimentos computacionais com vinte instâncias geradas artificialmente segundo a discretização proposta na seção 3.2.1.

A tabela 1 traz algumas informações sobre essas instâncias. A coluna 1 tem a identificação da instância, por exemplo, T2657 indica que a instância (tumor) é formada por 2657 pontos. As colunas 2, 3, 4 e 5 trazem as dimensões (D_x , D_y e D_z) do tumor e o seu volume, e as colunas 6 e 7 contêm os valores dos parâmetros ϵ (utilizado para definir a região de segurança) e Δ (utilizado para discretização do tumor). A partir dessa tabela é possível observar que o GRASP foi aplicado em instâncias associadas a tumores de dimensões variadas. Em particular, os parâmetros ϵ , Δ e τ foram definidos a priori: ϵ assumiu valores entre 0.10 e 0.40; $\Delta=0.05$ e 0.10; $\tau=\min(\max(D_x, D_y, D_z), 0.4)$. Os demais parâmetros foram definidos (ajustados) através de experimentos computacionais realizados a priori. Mais especificamente, dentre as vinte instâncias, foram selecionadas quatro para a realização de um experimento inicial, onde foram tomadas todas as combinações (216) dos parâmetros: $\Delta=0.05, 0.10$; $\alpha=0.6, 0.7, 0.8$; *Mincov*(%)=70,75,80; *Maxoverlap*(%)=40,50,60 e $m=10,20,40,50$. O GRASP foi executado 20 vezes para cada uma das combinações, sendo feita uma avaliação das soluções em função dos critérios I e II. Após o experimento, foram definidos os seguintes valores para esses parâmetros: $\alpha=0.7$, *Mincov*=75%, *Maxoverlap*=50% e $m=40$.

Tabela 1 – Informações sobre as Instâncias

Instância	Dx	Dy	Dz	Volume	ϵ	Δ
T669	0,2	0,5	0,2	0,084	0,10	0,05
T773	0,2	0,4	0,3	0,101	0,10	0,05
T913	0,3	0,3	0,3	0,113	0,10	0,05
T2109	0,8	0,8	0,8	2,145	0,30	0,10
T2657	0,4	0,5	0,4	0,335	0,20	0,05
T2669	0,9	0,8	0,9	2,714	0,30	0,10
T2779	0,7	0,8	1,2	2,815	0,30	0,10
T2903	0,7	1,0	1,0	2,932	0,30	0,10
T4029	0,4	0,6	0,5	0,503	0,20	0,05
T4129	1,1	1,0	0,9	4,147	0,30	0,10
T4157	0,5	0,5	0,5	0,524	0,20	0,05
T4213	0,8	0,4	0,4	0,536	0,20	0,05
T4633	0,4	0,7	0,5	0,586	0,20	0,05
T5539	1,1	1,1	1,1	5,575	0,40	0,10
T7141	0,6	0,6	0,6	0,905	0,20	0,05
T9171	1,3	1,3	1,3	9,203	0,30	0,10
T9557	0,4	1,2	0,6	1,206	0,20	0,05
T11227	1,0	1,5	1,8	11,310	0,40	0,10
T13069	0,7	0,7	0,8	1,642	0,30	0,05
T14087	1,5	1,5	1,5	14,137	0,40	0,10

A tabela dois traz os resultados produzidos pelo GRASP para as vinte instâncias. A primeira coluna tem a identificação da instância, as colunas 2, 3, 4 e 5 trazem, respectivamente, o número de tiros (esferas) utilizados e os valores percentuais de *cov*, *miscov* e *overlap* associados à solução do tipo I. Já as colunas 6, 7, 8 e 9 trazem as mesmas informações de 2 até 5, considerando a solução do tipo II. E finalmente, a coluna 10 traz o tempo de processamento (em segundos) consumido pelo GRASP. E a tabela 3 traz as estatísticas descritivas associadas às 40 soluções (tipo I e II) produzidas pelo GRASP. As figuras 9 e 10 representam as soluções do tipo I que foram produzidas para instâncias T2657 e T13069. Essas figuras foram feitas utilizando software MatLAB.

Tabela 2 – Soluções produzidas pelo GRASP

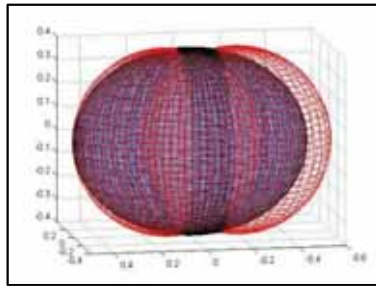
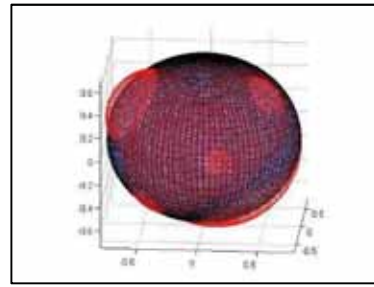
Instância	N _{tiros}	Maior Cov (Tipo I)			Menor Miscov (Tipo II)			tempo	
		Cov	Miscov	Overlap	N _{tiros}	Cov	Miscov		Overlap
T669	5	97,2%	33,3%	45,4%	3	92,5%	13,4%	13,2%	25
T773	6	98,2%	27,6%	44,6%	4	87,2%	11,1%	27,0%	32
T913	7	90,5%	20,6%	47,9%	5	80,3%	7,9%	34,2%	55
T2109	3	94,1%	31,8%	45,8%	9	81,5%	1,7%	48,2%	394
T2657	2	98,6%	20,7%	36,8%	10	81,0%	5,7%	46,7%	45
T2669	4	95,7%	35,0%	43,3%	9	81,5%	4,3%	46,1%	512
T2779	5	99,2%	27,2%	46,0%	8	80,4%	6,1%	44,4%	786
T2903	4	97,6%	28,7%	44,1%	8	83,6%	4,8%	35,0%	978
T4029	4	97,3%	37,4%	45,8%	8	82,6%	8,7%	35,2%	357
T4129	3	98,7%	38,4%	48,2%	6	87,8%	5,6%	39,8%	703
T4157	3	95,7%	39,2%	49,1%	8	81,2%	5,5%	45,4%	846
T4213	5	98,1%	24,5%	45,6%	2	84,8%	9,3%	6,4%	208
T4633	4	97,7%	21,0%	43,3%	4	84,7%	7,7%	42,7%	222
T5539	4	93,8%	36,8%	47,6%	9	80,3%	3,3%	43,7%	3326
T7141	6	90,6%	19,1%	41,2%	5	80,2%	6,8%	36,9%	647
T9171	6	94,0%	21,8%	47,0%	10	80,0%	3,5%	42,1%	5272
T9557	8	94,1%	14,5%	48,4%	8	81,2%	8,6%	33,1%	856
T11227	7	93,2%	16,5%	48,7%	9	81,6%	2,8%	44,8%	10924
T13069	6	90,2%	7,5%	48,1%	6	88,1%	7,5%	49,9%	504
T14087	9	91,2%	11,8%	48,8%	9	80,3%	3,1%	41,9%	3438

Tabela 3 – Estatísticas Referentes às Soluções Tipo I e II

Solução \ Estatísticas	cov					miscov				
	min	média	mediana	desvio	max	min	média	mediana	desvio	max
Tipo I	90,2%	95,3%	95,7%	3,0%	99,2%	7,5%	25,7%	25,8%	9,5%	39,2%
Tipo II	80,0%	83,0%	81,5%	3,5%	92,5%	1,7%	6,4%	5,9%	3,0%	13,4%

Analisando os resultados concernentes às soluções do tipo I, nas tabelas 2 e 3, em particular os valores de *cov*, observa-se que o GRASP produziu resultados bem razoáveis. Em todas as instâncias a cobertura foi superior a 90% e, em 100% dos casos, tais coberturas atingidas com o número de tiros inferior a dez, em média cinco tiros por instância. Além disso, os valores médios de *cov* e *miscov* foram de, respectivamente, 95% e 27%. No que concerne às soluções do tipo II, os valores médios dessas duas grandezas foram da ordem de 83% e 6%, respectivamente. Analisando-se os valores referentes às grandezas N_{tiros} e *miscov* para os dois tipos de solução, conclui-se que essas duas grandezas têm uma correlação inversa. Ou seja, utilizando-se um número maior de esferas (tiros) são produzidas soluções com menores valores de *miscov*.

Os resultados reportados nesta seção e análises realizadas indicam que o algoritmo proposto constitui-se uma alternativa razoável à solução do problema de radiocirurgia. Não obstante, tem-se em mente que há muitas possibilidades quanto às melhorias que podem ser incorporadas aos procedimentos de construção e de busca local propostos neste trabalho, objetivando produzir soluções melhores, ou seja, que tenham valores menores em relação às grandezas *miscov* e *overlap*. Neste sentido, em trabalhos futuros buscar-se-á o desenvolvimento de novos procedimentos de busca local baseados na metaheurística VNS (Mladenovic and Hansen, 1997). Outra alternativa interessante consiste em desenvolver um algoritmo baseado na metaheurística BRKGA (Gonçalves and Resende, 2011), tendo em vista a sua comprovada eficácia em relação a outros problemas da literatura. Os resultados produzidos pelos novos algoritmos, bem com o algoritmo GRASP, também serão comparados aos resultados das formulações propostas em Liberti, Maculan and Zhang (2009) e Pinto (2015).


Figura 9 – Instância T2657

Figura 10 – Instância T13069

Referências

- Conway, J. and Sloane, N.J.A.**, Sphere Packings, Lattices and Groups, 3rd edition, Springer-Verlag, 1999.
- Feo, T.A. and Resende, M.G.C.**, Greedy randomized adaptive search procedures, *Journal of Global Optimization*, 6, pp. 109-133, 1995.
- Ferris, M.C., Lim, J. and Shepard D.M.**, Radiosurgery Treatment Planning via Nonlinear Programming, *Annals of Operations Research*, 119, 247–260, 2003.
- Ganz, J.C.**, Gamma Knife Neurosurgery, SpringerWien NewYork, 2011.
- Glover, F. e Kochenberger, G. A.**, *Handbook of Metaheuristic*”, First Edition Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2002.
- Gonçalves, J.R. e Resende, M.G.C.**, Biased random-key genetic algorithms for combinatorial optimization, *Journal of Heuristics*, 17, 487-525, 2011.
- Jitprapaikularn, S.**, An optimization-based treatment planner for gamma knife radiosurgery. Ph.D. Thesis, Case Western Reserve University, 2005.
- Justino, P.B., Villar, R.C., Carvalho, H.A., Nadalin, W. e Weltman, E.**, Radiocirurgia e Radioterapia Esterotáxica – Princípios e Aplicações, *Arq. Bras. Neurocirurgia* 23, 4, 163-170, 2004.
- Kjelberg, R. N.**, Isoeffective Dose Parameters for Brain Necrosis in Relation to Proton Radiocirurgical Dosimetry, *Serm Symposium*, 12, Elsevier, North-Holland Biomedical Press, 1979.
- Larson, B., Leksell, L. and Rexed B.**, The High Energy Proton Beam as a Neurosurgical Tool, *Nature*, 182, 1222-1223, 1958.
- Leksell, L.**, The Stereotaxic Method and RadioSurgeryof the Brain, *Acta Chird Scand* 102, 316-321, 1951.
- Liberti, L., Maculan, N. and Zhang, Y.**, Optimal configuration of gamma ray machine radiosurgery units: the sphere covering subproblem, *Optimization Letters*, 3, 109–121, 2009.
- Lim, J.**, Optimization in radiation treatment planning. Ph.D. Thesis, University of Wisconsin-Madison, 2002.
- Mladenovic, N. and Hansen, P.**, Variable neighborhood search. *Computers Operations Research*, 24, 1097-1100, 1997.
- Pinto, R.V.**, O Problema de Recobrimento de Sólidos por Esferas de Diferentes Raios, Tese de Doutorado, COPPE/UFRJ, 2015.
- Santos, J.P.O, Mello, M.P. e Murari, I.T.C.**, Introdução à Análise Combinatória, ECM, 2007.
- Shuang, L., Swanson, N., Chen, Z. and MA, L.**, Dynamic Gamma Knife Radiosurgery, *Phys. Med. Biol.*, 54, 1579–1591, 2009.
- Sonderman D. and Abrahamson, P.G.**, Radiotherapy Treatment Design Using Mathematical Programming Models, *Operations Research*, 33, 4, 705-72, 1985.
- Sutou, A., Dai, Y.**, Global Optimization Approach to Unequal Sphere Packing Problems in 3D", *Journal of Optimization Theory and Applications*, 114, 3, 671-694, 2002.
- Toth, G.F.**, New results in the theory of packing and covering", in: P.M., Gruber, J.M. Wills (Eds.), *Convexity and Its Applications*, 318-359, 1983.
- Wang, J.**, Packing of Unequal Spheres and Automated Radiosurgical Treatment Planning, *Journal of Combinatorial Optimization*, 3, 453–463, 1999.
- Wei, Z., Long, Y. and Ye, Y.**, A Sphere Packing Model for the Optimal Treatment Plan, *UMAP Journal*, 24, 3, 339-350, 2003.
- Agradecimentos:** À FAPERJ (projeto E-26/111.447/2014 – APQ1) e ao CNPq (projeto Universal 475245/2012-1).