

Desenvolvimento de um Algoritmo de Otimização Auto-Adaptativo para a Determinação de um Protocolo Ótimo para a Administração de Drogas no Tratamento de Tumores

Resumo. Tradicionalmente, os parâmetros utilizados nos algoritmos de otimização heurísticos são considerados fixos durante o processo evolutivo. Apesar desta característica simplificar os códigos computacionais e dos bons resultados apresentados na literatura, o uso de parâmetros fixos não previne a ocorrência de convergência prematura, além de problemas relacionados à sensibilidade destes parâmetros. Neste sentido, este trabalho tem por objetivo propor um algoritmo heurístico auto-adaptativo baseado no conceito de taxa de convergência e de diversidade da população aplicados ao algoritmo de Evolução Diferencial. A metodologia proposta é aplicada na formulação de um protocolo ótimo para a administração de drogas em pacientes com câncer através da proposição e resolução de um problema de controle ótimo multi-objetivo. Assim, deseja-se minimizar a concentração de células cancerígenas e a concentração máxima das drogas administradas ao paciente. Com a Curva de Pareto obtida pode-se escolher um protocolo ótimo para administração de drogas para ser testado na prática.

Palavras-chave. Algoritmo Auto-Adaptativos, Evolução Diferencial, Tratamento de Tumores, Problema de Controle Ótimo.

1. Introdução

Em quaisquer métodos de otimização heurísticos é necessário a definição de parâmetros associados às diferentes técnicas para que estes possam ser aplicados. Em comparação com estratégias que fazem uso de informações sobre o gradiente da função objetivo e de suas restrições, o número de parâmetros a serem definidos pelo usuário é bem superior, o que caracteriza uma aparente desvantagem. Neste caso, existe a necessidade de se definir valores ou faixas para tais parâmetros de modo

¹Os autores agradecem a FAPEMIG e a CAPES pelo suporte financeiro deste trabalho. O segundo autor agradece o suporte financeiro através da FAPEMIG e do CNPq (INCT-EIE).

que estes possam ser utilizados para uma gama representativa de estudos de caso. Além disso, o uso de um conjunto de parâmetros *default* sugerido pela literatura especializada não implica na obtenção da solução global ou em um número otimizado de avaliações da função objetivo.

Tradicionalmente, parâmetros como, por exemplo, o tamanho da população, são considerados fixos durante todo o processo de otimização. Do ponto de vista de implementação, tal característica simplifica os algoritmos, mas por outro lado deixa de considerar um aspecto muito interessante da evolução biológica, a saber, a variação do número de indivíduos da população, que é inerente aos sistemas biológicos reais. Em termos práticos, se o número de gerações em um algoritmo evolutivo tender ao infinito, implica que a população tende a se tornar homogênea, isto é, todos os candidatos da população terão o mesmo valor de função objetivo. Neste caso, se essa condição é satisfeita, não existe a necessidade de avaliar todos os candidatos, o que implica na redução do número de avaliações da função objetivo.

Para avaliar o efeito da escolha dos parâmetros e do efeito da homogeneidade da população considera-se a seguinte função matemática [1]:

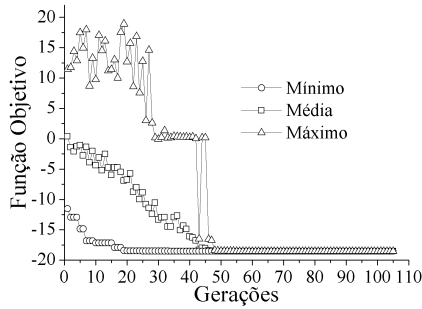
$$f = x_1 \sin(4x_1) + 1, 1x_2 \sin(2x_2) \quad (1.1)$$

onde x_i ($i=1, 2$) é o vetor de variáveis de projeto definido no intervalo $0 \leq x_1, x_2 \leq 10$. Este problema apresenta, dentro do domínio especificado, inúmeros ótimos locais e um ótimo global cujo valor reportado na literatura é $f=18,55$ [1].

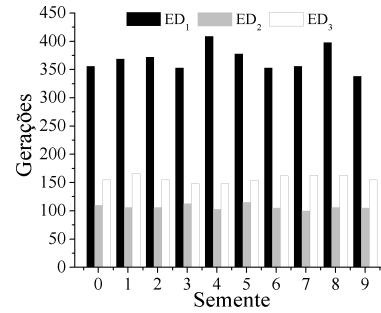
Como estratégia de otimização será considerado um dos algoritmos heurísticos mais empregados para a resolução de problemas de otimização, a saber, o algoritmo de Evolução Diferencial (ED) [2]. Para essa finalidade, são consideradas as seguintes configurações: ED₁ ($CR=0,1$ e $F=0,3$), ED₂ ($CR=0,5$ e $F=0,5$) e ED₃ ($CR=0,8$ e $F=1,2$), onde CR é a probabilidade de cruzamento e F é a taxa de perturbação, dois dos parâmetros que devem ser definidos pelo usuário para a execução do algoritmo de ED. Para cada uma destas especificações utiliza-se uma população com 50 indivíduos, estratégia 7 (ED/Rand/1/Bin) e critério de parada como sendo a homogeneidade da população, isto é, se o módulo da diferença entre o valor médio e o pior valor da função objetivo da geração corrente for menor $1E-10$ o algoritmo é finalizado. Além disso, cada uma destas estratégias é executada dez vezes considerando um conjunto diferente de sementes ([0 1 2 ... 9]) para a inicialização do gerador de números aleatórios.

A Fig. 1(a) apresenta a evolução do valor da função objetivo para a função f ($CR=0,8$, $F=1,2$ e semente igual a 9). Já a Fig. 1(b) apresenta a influência da escolha do conjunto de parâmetros no número de gerações requeridas para a obtenção do ótimo global, em função da semente considerada, para a inicialização do gerador de números aleatórios.

Com os resultados apresentados na Fig. 1(a) observa-se que a população tornou-se homogênea a partir da 50^a geração. Neste caso, como os candidatos da população têm praticamente o mesmo valor em termos da função objetivo, não existe a necessidade de se avaliar todos estes candidatos, e nem mesmo de se trabalhar com esta população. Intuitivamente, pode ser benéfico para a população se expandir nas primeiras gerações, isto é, assumir o seu valor máximo (50 indivíduos), enquanto a



(a) Homogeneidade da População.



(b) Influência dos Parâmetros.

Figura 1: Evolução da população ao longo do processo evolutivo e influência dos parâmetros no número de gerações requeridas.

diversidade da população é alta. Este aspecto oferece aos indivíduos da população a oportunidade de exploração do espaço de projeto, promovendo assim uma melhor chance de localização do ótimo global. Por outro lado, do ponto de vista da otimização em si, ao final do processo evolutivo, como a tendência natural da população é se tornar homogênea, implica em avaliações desnecessárias da função objetivo e, por consequência, no aumento do custo computacional. Neste último caso, o tamanho da população poderá assumir um valor mínimo, o que ainda permitiria a exploração de novas regiões, bem como o refinamento da solução corrente.

Na Fig. 1(b) observa-se que a escolha do conjunto de parâmetros CR e F influencia o número de gerações requeridas para a obtenção do ótimo global. Neste caso, um conjunto de valores *default* que é interessante para um estudo de caso, pode não ser o melhor para uma gama de problemas. De forma prática, a escolha destes parâmetros representa uma pressão sobre o usuário da técnica, sendo necessário a realização de inúmeros experimentos numéricos para a definição do melhor conjunto de parâmetros que conduzam à solução global, bem como resulte num número menor de avaliações da função objetivo. Além disso, conforme discutido por Zaharie [3], apesar do desempenho e das várias aplicações considerando parâmetros fixos no algoritmo de ED, não existe nenhuma garantia que a convergência prematura (estagnação em torno de um ótimo local) possa ser evitada ou que o problema não seja sensível à escolha desses parâmetros.

Para reduzir a pressão no processo de seleção que pode ser causado pelo uso de parâmetros constantes, nos últimos anos várias metodologias têm sido propostas para a atualização desses parâmetros. Zaharie [3] propôs uma regra para a atualização de F e de CR baseado no conceito de diversidade da população. Neste cenário, uma linha de pesquisa que tem sido bastante explorada tem a ver com o uso de modelos caóticos de busca para a atualização destes parâmetros, devido à diversidade que esses modelos introduzem no processo evolutivo [4, 5, 6]. Em se

tratando do tamanho da população, não são muitos os trabalhos que abordam este tema. Dentre estes, Sun e colaboradores [7] propuseram duas estratégias para a atualização dinâmica deste parâmetro (função rampa e função seno). A principal desvantagem destas estratégias é o fato de não fazerem uso de nenhuma informação sobre o andamento do processo evolutivo, ou seja, dependem exclusivamente de fatores externos ao processo (parâmetros adotados para as constantes destas funções matemáticas).

Diante do que foi apresentado, parece ser promissor o desenvolvimento de uma estratégia onde os parâmetros (probabilidade de cruzamento, taxa de perturbação e tamanho da população) do algoritmo de ED possam ser atualizados dinamicamente, isto é, a cada geração, a partir do uso de informações sobre o processo evolutivo.

Dentre as inúmeras aplicações que podem ser realizadas com os algoritmos heurísticos, a sua utilização em sistemas biológicos representa um tópico de pesquisa de grande relevância nos dias atuais. Neste contexto, apesar dos inúmeros esforços dedicados ao desenvolvimento de novas tecnologias para o diagnóstico e o tratamento de tumores, a incidência de câncer tem aumentado significativamente no mundo. Mesmo com as várias modalidades de tratamento, ainda busca-se pelo tratamento ideal, isto é; aquele que é capaz de destruir as células tumorais sem prejudicar as células normais, além de inibir a manifestação da agressividade da doença [8]. Nos dias atuais, esta busca pode ser facilitada pelo desenvolvimento de modelos matemáticos que sejam capazes de representar adequadamente o fenômeno de crescimento de tumores. Assim, de posse de um modelo representativo, mesmo que qualitativamente, pode-se formular um problema de otimização cujos objetivo primordial seja o de determinar a melhor forma de administração de drogas no paciente, bem como simular mudanças em diferentes aspectos como a dose por fração, a taxa de dose e o tempo total do tratamento, bem como identificar protocolos perigosos, reduzir efeitos colaterais à radiação, dentre outros aspectos [9, 10].

Matematicamente, a determinação do perfil ótimo de administração de drogas pode ser obtida através da formulação e resolução de um Problema de Controle Ótimo (PCO). Cabe ressaltar que, tradicionalmente, o objetivo considerado neste problema é a minimização da concentração de células tumorais ao final do tratamento. Neste caso, deixa-se de considerar um aspecto muito relevante nestes sistemas, a saber, que grandes concentrações de drogas afetam significativamente a saúde dos pacientes (efeitos colaterais evidenciais, por exemplo, a partir da redução das células imunes decorrente da aplicação das grandes quantidades de drogas).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é propor um algoritmo auto-adaptativo para a atualização dos parâmetros do algoritmo de ED através da definição do conceito de taxa de convergência e do uso do conceito de diversidade da população proposto por Zaharie [3]. Como aplicação prática desta metodologia pretende-se determinar um protocolo ótimo para a administração de drogas a partir da formulação e resolução de um problema multi-objetivo onde considera-se a minimização da concentração de células tumorais, bem como da minimização da concentração de drogas que devem ser administradas ao paciente, de modo a minimizar os efeitos colaterais que hoje não são considerados na formulação deste tipo de problema. Este trabalho está estruturado conforme segue: na seção 2 é apresentada a fundamenta-

ção teórica do algoritmo de ED. Já na seção 3 são apresentadas as estratégias para a atualização dos parâmetros e do tamanho da população aplicados ao algoritmo de ED. Na seção 4 são apresentados a modelagem matemática relacionada ao crescimento de tumores, bem como a formulação matemática do PCO. Os resultados e a discussão são apresentados na seção 5. Finalmente, as conclusões e sugestões para trabalhos futuros são apresentadas na última seção.

2. Algoritmo de Evolução Diferencial

O algoritmo de ED, proposto por Storn e Price [2], é uma estratégia desenvolvida para a resolução de problemas de otimização que se fundamenta na realização de operações vetoriais para a geração de candidatos em potencial para a solução do problema. O seu procedimento geral é dado pelas seguintes etapas [11]:

- gera-se uma população inicial com NP soluções factíveis (as variáveis estão dentro das fronteiras delimitadas pelo projetista) para o problema em questão;
- seleciona-se um indivíduo, de forma aleatória, para ser substituído. Três diferentes indivíduos são selecionados como genitores (pais), sendo que um destes é selecionado como genitor principal;
- modifica-se cada variável do genitor principal com alguma probabilidade de cruzamento CR ;
- adiciona-se ao valor atual da variável (genitor principal) a diferença entre duas outras variáveis (genitores secundários) ponderada por uma taxa de perturbação F . Este procedimento representa o operador de cruzamento na ED;
- se o vetor resultante apresenta uma função de aptidão melhor que a escolhida, ele é substituído; caso contrário, tal vetor escolhido para ser eventualmente substituído é mantido na população.

O algoritmo implementado por Storn e Price [2] possibilita ao usuário a escolha do tipo de estratégia que será utilizada durante o processo evolutivo. Tais estratégias dependem do vetor escolhido para ser perturbado, do número de vetores que serão considerados para a perturbação e do tipo de cruzamento que será utilizado. Storn e Price [2] aconselham a seguinte faixa para os parâmetros do algoritmo de ED: NP em torno de 5 a 10 vezes o número de variáveis do problema, F como sendo um valor entre 0,4 a 1,2 e CR como sendo um valor entre 0 a 1.

3. Atualização Dinâmica dos Parâmetros do Algoritmo de Evolução Diferencial

Como destacado anteriormente, uma das principais dificuldades encontradas na utilização dos métodos heurísticos é a definição do valor dos parâmetros que serão

usados na resolução do problema em questão. A maioria dos trabalhos apresentados na literatura, apesar de apresentarem resultados satisfatórios para uma grande gama de problemas, não fazem qualquer análise de sensibilidade destes parâmetros na qualidade da solução obtida. Aliado a isso, as estratégias descritas por Sun e colaboradores [7] para a atualização do tamanho da população independem de quaisquer informações sobre o andamento do processo evolutivo, o que, do ponto de vista do processo de otimização, representa uma grande desvantagem.

Neste contexto, serão apresentadas nas próximas seções as estratégias para a atualização dos parâmetros do algoritmo de ED e que serão utilizadas para o desenvolvimento do algoritmo heurístico adaptativo a que esse trabalho se propõe.

3.1 Taxa de Perturbação e da Probabilidade de Cruzamento

A atualização dinâmica da taxa de perturbação (F) e da probabilidade de cruzamento (CR) será feita segundo a metodologia proposta por Zaharie [3]. Esta estratégia é baseada na evolução da variância da população X de tamanho NP durante o processo de otimização:

$$Var(X) = X^2 - \bar{X}^2 \quad (3.1)$$

onde:

$$\bar{X} = \sum_{i=1} NP \frac{X_i}{NP} \quad (3.2)$$

Segundo Zaharie, [3] o valor esperado para a variância da população obtida após a recombinação, se o melhor indivíduo da população não é considerado, é dado por:

$$E(Var(X)) = \left(2F^2CR + 1 - \frac{2CR}{NP} - \frac{CR^2}{NP} \right) Var(X) \quad (3.3)$$

Seja $X(g)$ a população obtida na geração $g-1$ (população inicial para a geração g). Durante a geração g a população X é transformada em X' (por recombinação) e em X'' (pelo processo de seleção).

Definindo γ como sendo $Var(X(g+1))/Var(X(g))$, pode-se obter a informação a respeito da tendência da variância: se $\gamma < 1$ pode-se compensar um incremento na variância, então o processo de convergência é acelerado, mas com risco de convergência prematura; Se $\gamma > 1$ pode-se compensar um decremento na variância, evitando assim convergência prematura. Assim sendo, a ideia é escolher os parâmetros F e CR de forma a compensar os efeitos da aplicação dos operadores de recombinação e seleção em gerações anteriores. Neste sentido, a partir da manipulação algébrica da Eq.(3.3), pode-se obter o parâmetro F como descrito a seguir:

$$1 + 2F^2CR - \frac{2CR}{NP} - \frac{CR^2}{NP} = \lambda \quad (3.4)$$

onde:

$$\lambda \equiv \gamma \frac{Var(x(g+1))}{Var(x(g))} \quad (3.5)$$

A Eq. (3.4) pode ser resolvida com respeito a F :

$$F = \begin{cases} \sqrt{\frac{1}{NP}} \sqrt{\frac{\eta}{2CR}} & \text{se } \eta \geq 0 \\ F_{\min} & \text{se } \eta < 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

com $\eta \equiv NP(\lambda - 1) + 2CR(2 - CR)$ e F_{\min} o valor mínimo para $F \in [0,1\ 2]$.

Analogamente, pode-se encontrar uma expressão para CR :

$$CR = \begin{cases} -(NPF^2 - 1) + \sqrt{(NPF^2 - 1)^2 - NP(1 - \lambda)} & \text{se } \lambda \geq 1 \\ NP_{\min} & \text{se } \lambda < 1 \end{cases} \quad (3.7)$$

em que CR_{\min} é o valor mínimo para $CR \in [0,01\ 1]$.

Desta forma é possível, a partir da diversidade da população, atualizar os valores de F e de CR de maneira a procurar evitar a convergência prematura, bem como de buscar a região onde provavelmente o ótimo global está localizado.

3.2 Atualização do Tamanho da População

A atualização do tamanho da população é feita através da definição da taxa de convergência (TC):

$$TC = \frac{|f_{average}|}{|f_{worst}|} \quad (3.8)$$

em que $f_{average}$ é o valor médio da função objetivo da população e f_{worst} é o pior valor da função objetivo da população, respectivamente.

A relação acima nada mais é do que uma forma de mensurar a homogeneidade da população. No início do processo evolutivo, como os valores de $f_{average}$ e de f_{worst} são bem distintos (diversidade da população), o valor de TC é próximo a zero. Com o aumento do número de gerações, o valor de TC tende a se tornar mais próximo da unidade, já que a população torna-se mais homogênea.

Definida a TC pode-se propor a seguinte relação para a atualização do número de indivíduos na próxima geração:

$$NP = \text{round}(NP_{\min}TC + NP_{\max}(1 - TC)) \quad (3.9)$$

em que NP_{\min} e NP_{\max} representam os valores mínimo e máximo para o número de indivíduos da população, respectivamente, e o operador *round* indica o arredondamento para o inteiro mais próximo.

No caso dessa estratégia, três possibilidades devem ser consideradas:

- Se o tamanho da população não se altera, nenhuma providência é tomada;
- Se o tamanho da população na próxima geração diminui com relação à geração corrente, ordena-se os indivíduos da população corrente de acordo com a função objetivo, formando assim uma nova população usando o tamanho que foi determinado;
- Se o tamanho da população na próxima geração aumenta com relação à geração corrente, gera-se a diferença de indivíduos através do operador empregado para a geração de indivíduos no algoritmo de ED, e esses são então acrescentados à população atual para formar a nova população.

Deve ser ressaltado que a estratégia proposta apresenta como principal vantagem o uso de informações sobre o andamento do processo evolutivo do estudo de caso em questão, para a atualização do número de indivíduos da população. Neste cenário, se a população não caminha para tornar-se homogênea, uma população com um número máximo de indivíduos é considerada. Por outro lado, se a população caminha para tornar-se homogênea, o algoritmo tende a utilizar uma população com um número menor de indivíduos.

4. Modelagem Matemática do Crescimento de Tumores

A modelagem matemática de sistemas biológicos é uma tarefa que não é simples devido à complexidade inerente destes sistemas. Apesar da dificuldade, vários modelos podem ser obtidos na literatura [12]. Dentre estes, a formulação matemática proposta por Pillis e Radunskaya [9] para descrever o tratamento do tumor por quimioterapia, é uma das mais estudadas hoje em dia. Neste modelo, as células normais (N) e tumorais (T) seguem uma lei de crescimento logístico no modelo, onde estas competem por recursos disponíveis enquanto células do sistema imunológico (I) e as células tumorais competem dentro do esquema presa-predador e a variável de controle, responsável pela administração de drogas, é representada por u . Matematicamente, o modelo adimensional que descreve este fenômeno é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais [9]:

$$\dot{N} = r_2N(1 - b_2N) - c_4TN - a_3u \quad N(0) = N_0 \quad (4.1)$$

$$\dot{T} = r_1T(1 - b_1T) - c_2IT - c_3TN - a_2u \quad T(0) = T_0 \quad (4.2)$$

$$\dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1IT - d_1I - a_1u \quad I(0) = I_0 \quad (4.3)$$

onde os parâmetros a_i estão relacionados com as taxas de morte celular, b_i representa a capacidade de sobrevivência, c_i são as taxas de competição, d_i são as taxas de mortalidade, r_i são as taxas de crescimento associado a cada espécie de célula, s é a taxa de fonte de entrada de células imunes, α está relacionado com a declividade inversa da curva de resposta imune e ρ é a taxa de resposta imune. Os índices $i=1, 2, 3$ identificam os parâmetros relacionados às células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente.

No modelo acima, a presença de células tumorais estimula a resposta imunológica, representada pelo termo de crescimento não-linear positivo $\rho IT/(\alpha + T)$. Já o termo TN aproxima a probabilidade de que ocorra um encontro entre as células tumorais e normais com uma conseqüente disputa de recursos disponíveis e o termo IT descreve a probabilidade de encontros entre a presa (T) e o predador (I).

Neste trabalho, diferentemente do proposto por Pillis e Radunskaya [9], considera-se como objetivos a minimização da concentração de células cancerígenas e a minimização da concentração total de drogas administradas ao paciente, definidas

respectivamente como:

$$\min f_1 = \int T dt \quad (4.4)$$

$$\min f_2 = \int u dt \quad (4.5)$$

sujeitos ao sistema descrito pelas Eqs. (4.1) à (4.3).

Assim, o perfil ótimo da variável de controle u deve ser determinado de modo a minimizar a concentração de células cancerígenas e minimizar a concentração total de drogas administradas ao paciente ao final do tratamento.

5. Resultados e Discussão

Com o intuito de se comparar o desempenho da estratégia proposta neste trabalho e denominada por Evolução Diferencial Auto-adaptativa (EDA), será utilizado o algoritmo de ED canônico considerando diferentes configurações: ED₁ ($CR = 0,5$ e $F=0,3$), ED₂ ($CR = 0,5$ e $F=0,5$), ED₃ ($CR = 0,8$ e $F=1,2$) e a estratégia ED_{rand} onde CR e F são atualizados aleatoriamente ($0 \leq CR \leq 1$ e $0 \leq F \leq 2$). Para cada uma destas estratégias considera-se NP igual a 50, estratégia 7 (ED/Rand/1/Bin) e como critério de parada a homogeneidade da população (módulo da diferença entre o valor médio e o pior valor da função objetivo da geração corrente menor 1E-10). Caso esse critério de parada não seja satisfeito o algoritmo evolui até atingir 1000 gerações. Cada uma destas estratégias é executada dez vezes considerando o seguinte conjunto de sementes: [0 1 2 ... 9] para a inicialização do gerador de números aleatórios. O tratamento das restrições de desigualdade foi realizado empregando-se o método da penalidade estática com parâmetro de penalização da ordem de 1E-20. Para o EDA considerou-se a seguinte faixa para o tamanho da população: $NP_{min} = 5 \leq NP \leq NP_{max} = 50$. Para mensurar a redução percentual, em termos do número de avaliações da função objetivo (n_{eval}) obtida com a aplicação do algoritmo EDA, define-se o parâmetro taxa de redução (TR) como sendo:

$$TR = 100\% - \left(\frac{EDA}{ED_i} \right) 100\% \quad (5.1)$$

em que i representa a estratégia utilizada ($i=1, 2, 3$ ou $rand$).

A metodologia apresentada será empregada inicialmente para a resolução de funções matemáticas com diferentes graus de complexidade e para a resolução do PCO proposto anteriormente.

5.1 Aplicações Matemáticas

Sejam as seguintes funções matemáticas a serem minimizadas [1, 13]:

- Função F_1 : Mínimo global igual a -18,55 com $0 \leq x_1, x_2 \leq 10$.

$$f = x_1 \sin(4x_1) + 1,1x_2 \sin(2x_2) \quad (5.2)$$

- Função F_2 : Mínimo global igual a 44 com $-100 \leq x_i \leq 100$ ($i=1, \dots, 4$).

$$f = x_1^2 - 5x_1 + x_2^2 - 5x_2 + 2x_3^2 - 21x_3 + x_4^2 + 7x_4 + 50 \quad (5.3)$$

sujeito à:

$$x_1^2 - x_1 + 2x_2^2 + x_3^2 + 2x_4^2 - x_4 \leq 10 \quad (5.4)$$

$$x_1^2 + x_1 + x_2^2 - x_2 + x_3^2 + x_3 + x_4^2 - x_4 \leq 8 \quad (5.5)$$

$$2x_1^2 + 2x_1 + x_2^2 - x_2 + x_3^2 - x_4 \leq 5 \quad (5.6)$$

- Função F_3 : Mínimo global igual a -10,8181 com $0 \leq x_i \leq 10$ ($i=1, 2$ e 3), $0 \leq x_i \leq 1$ ($i=4$ e 5) e $0 \leq x_6 \leq 2$.

$$f = 6,5x_1 - 0,5x_1^2 - x_2 - 2x_3 - 3x_4 - 2x_5 - x_6 \quad (5.7)$$

sujeito à:

$$x_1 + 2x_2 + 8x_3 + x_4 + 3x_5 + 5x_6 \leq 16 \quad (5.8)$$

$$-8x_1 - 4x_2 - 2x_3 + 2x_4 + 4x_5 - x_6 \leq -1 \quad (5.9)$$

$$2x_1 + 5x_2 + 0,2x_3 - 3x_4 - x_5 - 4x_6 \leq 24 \quad (5.10)$$

$$0,2x_1 + 2x_2 + 0,1x_3 - 4x_4 + 2x_5 + 2x_6 \leq 12 \quad (5.11)$$

$$-0,1x_1 - 0,5x_2 + 2x_3 + 5x_4 - 5x_5 + 3x_6 \leq 3 \quad (5.12)$$

A Tab. 1 apresenta os valores médios obtidos com a aplicação das estratégias evolutivas (ED_1 , ED_2 , ED_3 , ED_{rand} e EDA) nas funções matemáticas consideradas.

Com os resultados apresentados na Tab. 1 é possível concluir que ambas as estratégias consideradas foram capazes de encontrar o ótimo global. Além disso, conforme esperado, observa-se que a escolha dos parâmetros do algoritmo de ED influencia o número de avaliações da função objetivo (n_{eval}) necessárias para a resolução dos estudos de caso. Em termos do n_{eval} observa-se que a estratégia adaptativa proposta reduziu em média esse valor em cerca de 35,77%, 40,40%, 44,66% e 41,05% em relação ao valor máximo requerido pelos algoritmos ED_1 , ED_2 , ED_2 e ED_{rand} , respectivamente. Outro ponto a se destacar é que simplesmente fazendo-se com que os parâmetros CR e F sejam atualizados aleatoriamente, aumenta-se a probabilidade de que a população se torne homogênea. Todavia, esse procedimento não faz com que, necessariamente, tenha-se a redução no n_{eval} no que tange todas as estratégias evolutivas.

A Fig. 2(a) apresenta a taxa de convergência bem como a atualização do tamanho da população ao longo do processo evolutivo para a função F_1 . Neste caso, observa-se que a população caminha para a homogeneidade, o que implica que a taxa de convergência aproxima-se da unidade e, por consequência, o tamanho da população assume o seu valor mínimo. Assim, com aproximadamente 15 gerações, a população é praticamente homogênea, não sendo necessário trabalhar com o seu valor máximo, o que na prática implica na redução do n_{eval} requeridas para a resolução do problema, conforme observado na Tab. 1. Já a Fig. 2(b) apresenta a

Tabela 1: Resultados médios obtidos com a aplicação das estratégias evolutivas nas funções matemáticas.

F_1	ED ₁	ED ₂	ED ₃	ED _{rand}	EDA
x_1	9,038/1E-10*	9,039/1E-11	9,039/1E-11	9,038/2E-11	9,039/2E-11
x_2	8,668/2E-11	8,669/1E-11	8,668/2E-10	8,669/1E-10	8,669/1E-10
f	-18,555/1E-13	-18,554/2E-12	-18,555/4E-14	-18,555/2E-14	-18,555/2E-14
n_{eval}	4640/247	5395/227	7895/317	4565/349	997/322
TR (%)	78,51	81,51	87,37	78,15	-
F_2	ED ₁	ED ₂	ED ₃	ED _{rand}	EDA
x_1	0,000/1E-8	0,000/1E-9	0,000/2E-8	0,000/2E-8	0,000/1E-9
x_2	0,999/2E-8	0,999/1E-8	1,000/2E-9	0,999/6E-9	1,000/2E-9
x_3	1,999/1E-9	2,001/2E-9	1,999/2E-8	1,999/3E-9	2,000/2E-9
x_4	-1,000/3E-8	-0,999/1E-8	-1,000/1E-9	-0,999/1E-8	-0,999/2E-9
f	6,000/3E-10	6,000/1E-11	6,000/3E-9	5,999/2E-10	5,999/1E-9
n_{eval}	8750/450	9550/1080	10160/850	9250/1060	7590/590
TR (%)	13,25	20,52	25,29	17,94	-
F_3	ED ₁	ED ₂	ED ₃	ED _{rand}	EDA
x_1	0,000/1E-9	0,000/2E-8	0,000/1E-9	0,000/5E-8	0,000/3E-8
x_2	5,696/2E-9	5,697/2E-8	5,697/2E-8	5,698/1E-9	5,697/5E-8
x_3	0,000/2E-9	0,000/1E-8	0,000/3E-8	0,000/1E-7	0,000/6E-9
x_4	1,000/2E-9	1,000/1E-9	0,999/1E-9	0,999/5E-8	1,000/5E-8
x_5	1,000/6E-8	0,999/4E-7	1,000/4E-7	0,999/1E-7	0,999/5E-7
x_6	0,121/2E-8	0,122/1E-8	0,122/2E-7	0,120/2E-7	0,121/6E-8
f	-10,818/1E-9	-10,818/1E-8	-10,818/4E-8	-10,818/2E-9	-10,818/1E-8
n_{eval}	35390/12454	36980/12345	37990/9898	40980/10495	29880/10970
TR (%)	15,56	19,19	21,34	27,08	-

*Desvio padrão.

atualização dos parâmetros CR e F ao longo do processo evolutivo para a função F_1 . Percebe-se que, ao se atualizar dinamicamente estes parâmetros, a população torna-se homogênea mais rapidamente do que para as outras estratégias consideradas, conforme o n_{eval} apresentado na Tab. 1. Neste caso, essa atualização faz com que aumente a chance de existir diversidade na população e, como consequência, novas regiões do espaço de projeto possam ser exploradas em busca da solução global. Este comportamento também é observado com a aplicação da estratégia ED_{rand} , todavia, de forma aleatória, isto é, sem que nenhuma informação sobre o processo evolutivo seja utilizada. Além disso, observa-se maior esforço computacional conforme o valor do n_{eval} requeridos em cada estudo de caso.

5.2 Problema de Controle Ótimo

Nesta aplicação são considerados os parâmetros propostos por Pillis e Radunskaya [9, 10] e que não é enfocado nenhum tipo de tumor em particular, apesar de, qualitativamente, representar o crescimento do tumor durante a dinâmica do

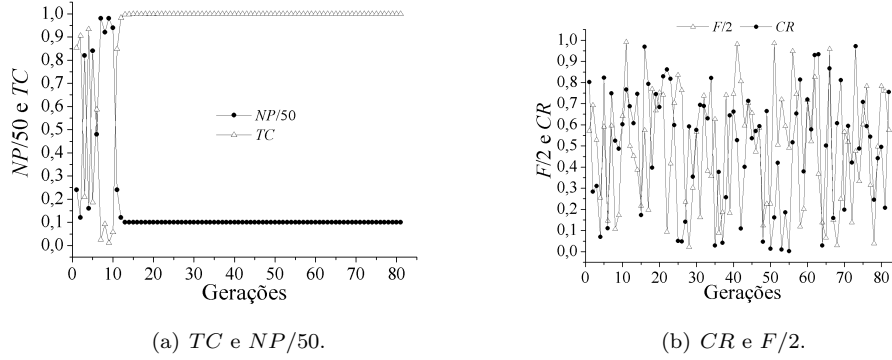


Figura 2: Influência da taxa de convergência e dos parâmetros do algoritmo de ED (semente igual a zero).

sistema. Estes parâmetros foram escolhidos pelos autores de forma a garantir a estabilidade do sistema. Uma descrição detalhada sobre a escolha dos parâmetros pode ser encontrada em [9, 10, 12].

Assim, para um melhor entendimento da metodologia proposta, os seguintes pontos devem ser destacados:

- O perfil da variável de controle é aproximado por elementos de controle constantes, isto é:

$$u \equiv u_i \text{ para } t_i \leq t \leq t_{i+1} \quad (5.13)$$

Além disso, como a droga deve ou não ser administrada ao paciente, isto caracteriza um típico problema *on-off* (se a droga é administrada ao paciente, u é igual a unidade, caso contrário é igual a zero). Assim, o problema reduz-se à determinação dos instantes de tempo ($t_i, i=1, \dots, n_{elem}$) em que cada ação de controle estará vigente. Em termos práticos, a primeira ação de controle ser ativada ($u=1$). Nesta aplicação, a partir de algumas execuções, determinou-se que o número de elementos de controle (n_{elem}) será igual a 10. Valores acima não implicaram em mudanças significativas no valor da função objetivo;

- Para a resolução do problema multi-objetivo considera-se o Método da Soma Ponderada:

$$F = \omega f_1 + (1 - \omega) f_2 \quad (5.14)$$

onde ω ($0 \leq \omega \leq 1$) é o peso associado a cada um dos objetivos. É importante ressaltar que, como o modelo é adimensionalizado, os valores de ω representam a importância relativa de cada um dos objetivos considerados, não sendo necessário realizar qualquer tipo de ponderação adicional;

- A integração do sistema de equações diferenciais é realizada a partir da aplicação do Método de Runge-Kutta-Fehlberg;

- Parâmetros do modelo de Pillis e Radunskaya [9]: $a_1=0,2$; $a_2=0,3$; $a_3=0,1$; $b_1=b_2=1$; $c_1=c_3=c_4=1$; $c_2=0,5$; $d_1=0,2$; $r_1=1,5$; $r_2=1$; $s=0,33$; $\alpha=0,3$ e $\rho=0,01$. Condições iniciais: $N(0)=0,9$ e $I(0)=T(0)=0,25$ (10^9 células).

Para fins de comparação, a Fig. 3 apresenta os perfis de concentração de células sem a ação da variável de controle ($u=0$). Neste caso, observa-se que, se nenhuma droga é administrada ao paciente, a concentração de células tumorais aumenta e a concentração de células normais e imunes diminui, o que está em concordância com o esperado biologicamente.

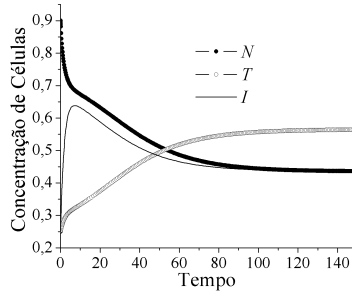


Figura 3: Perfis de concentração de células sem a ação da variável de controle.

A Tab. 2 apresenta os valores médios obtidos com a aplicação das estratégias evolutivas (ED_1 , ED_2 , ED_3 , ED_{rand} e EDA) para a resolução do PCO.

Tabela 2: Resultados médios obtidos com a aplicação das estratégias evolutivas no PCO.

ω	ED ₁		ED ₂		ED ₃		ED _{rand}		EDA	
0,10	14,01	5,19	14,01	5,19	14,01	5,19	14,00	5,19	14,00	5,19
0,20	10,97	5,70	10,97	5,70	10,75	5,75	10,97	5,70	10,97	5,70
0,30	9,10	6,30	9,22	6,25	9,10	6,30	9,00	6,34	9,10	6,30
0,40	7,80	6,99	7,78	7,01	7,76	7,02	7,78	7,01	7,76	7,02
0,50	6,79	7,81	6,79	7,81	6,72	7,88	6,79	7,81	6,77	7,83
0,60	5,91	8,89	5,91	8,89	6,03	8,76	5,91	8,89	5,91	8,89
0,70	5,22	10,18	5,22	10,18	5,22	10,18	5,22	10,18	5,22	10,18
0,80	4,59	12,11	4,59	12,11	4,59	12,11	4,59	12,11	4,59	12,11
0,90	4,02	15,48	4,02	15,46	4,01	15,52	4,02	15,48	4,02	15,48
TR (%)	46,65*		48,40		50,82		23,17		-	

*Valores médios.

Com os resultados apresentados na Tab. 2 conclui-se que as estratégias foram capazes de encontrar a Curva de Pareto. Em termos do n_{eval} observa-se que a estra-

tégia adaptativa proposta reduziu em média esse valor em cerca de 46,65%, 48,40%, 50,82% e 23,17% em relação ao valor máximo requerido pelos algoritmos ED₁, ED₂, ED₂ e ED_{rand}, respectivamente. Neste caso, houve uma redução significativa no n_{eval} requeridas pelo EDA e, por consequência, no tempo total de processamento, o que para aplicações mais complexas ou que exigem um maior tempo para a avaliação de cada candidato, representa um ganho relevante.

A Fig. 4(a) apresenta a Curva de Pareto obtida pelas estratégias heurísticas consideradas. Nesta figura é possível observar a qualidade da solução obtida por cada metodologia. Todavia, ressalta-se que cada solução foi obtida com um número diferentes de avaliações da função objetivo, conforme apresentado na Fig. 4(b).

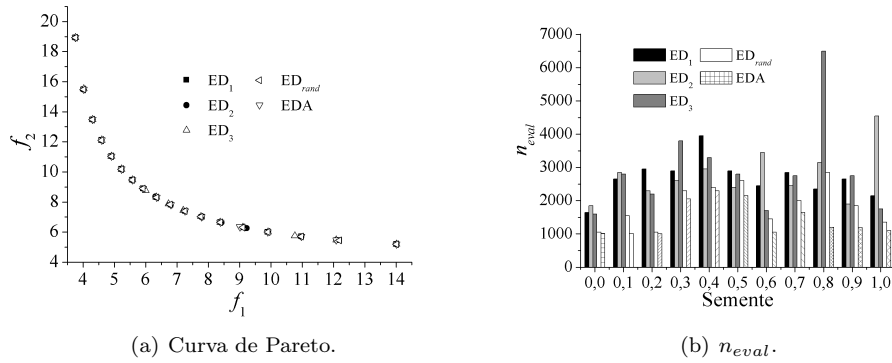


Figura 4: Curva de Pareto e n_{eval} requeridas por cada estratégia.

As Figs. 5(a) e 5(b) apresentam os perfis de concentração de células e de controle para $\omega=0,5$. Neste caso, a partir da geração da Curva de Pareto tomou-se um ponto desta curva que satisfaça o compromisso entre os dois objetivos, isto é, a minimização da concentração de células tumorais e a minimização da concentração de drogas que devem ser administradas ao paciente. Para este ponto, na Fig. 5(b) observa-se que apenas em dois instantes de tempo a variável de controle está ativa, isto é, a droga está sendo administrada ao paciente. Do ponto de vista clínico, este resultado é bem interessante, já que consegue-se minimizar a quantidade de drogas que devem ser administradas, implicando na redução, por exemplo, dos efeitos colaterais. Ressalta-se que, mesmo com essa pequena quantidade de drogas administrada, a concentração de células tumorais diminui ao longo do tratamento.

6. Conclusões

Este trabalho objetivou o desenvolvimento de um algoritmo auto-adaptativo para a atualização dinâmica dos parâmetros do algoritmo de ED. Tal metodologia é baseada no conceito de diversidade da população e da definição de taxa de convergência para métodos heurísticos. A partir da análise dos resultados obtidos com

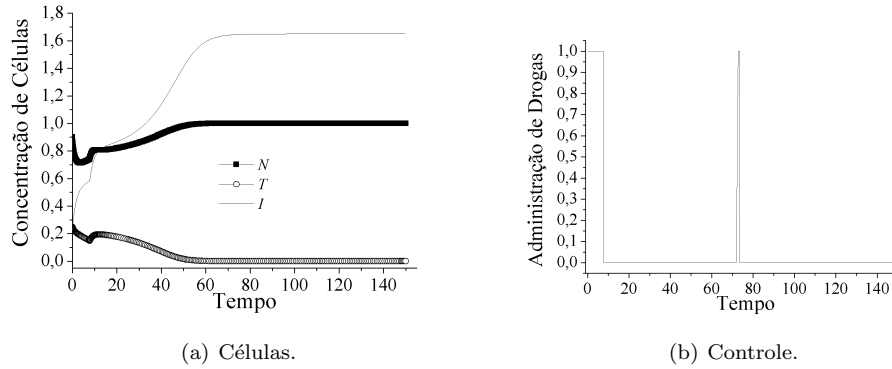


Figura 5: Perfis de concentração de células e de controle para $\omega=0,5$.

a aplicação em funções puramente matemáticas e na resolução de um PCO multi-objetivo, conclui-se que a utilização de informações sobre o andamento do processo evolutivo parece ser de grande importância para uma atualização adequada dos parâmetros do algoritmo de ED. Neste caso, com a abordagem proposta foi possível reduzir o número de avaliações da função objetivo requeridas para a resolução de cada estudo de caso quando comparado com o algoritmo canônico considerando diferentes configurações. Assim sendo, a avaliação da função objetivo, que é a parte mais onerosa do processo de otimização, pode ser reduzida, já que como constatado pela metodologia proposta, este número pode sim, pelos menos para os estudos de caso analisados, ser reduzido sem a perda de qualidade da solução.

Em termos práticos foi possível determinar um protocolo ótimo para a administração de drogas através da proposição e resolução de um problema multi-objetivo, cujos objetivos foram os de minimizar a concentração de células tumorais e minimizar a quantidade de drogas que deve ser administrada ao paciente durante o tratamento de modo a reduzir os efeitos colaterais oriundos do uso destes medicamentos. A partir da construção da Curva de Pareto através do Método da Soma Ponderada, foi possível escolher uma solução de compromisso que atende satisfatoriamente os dois objetivos considerados.

Como sequência deste trabalho pretende-se avaliar o desempenho da metodologia proposta no projeto de sistemas robustos, ou seja, de sistemas em que a solução, dita robusta, é capaz de mitigar as incertezas a eles inerentes..

Development of an Self-Adaptive Optimization Algorithm for the Determination of an Optimal Protocol for Drug Administration in Tumor Treatment

Abstract Traditionally, the parameters used in heuristic optimization algorithms are considered constant during the evolutionary process. Although this characteristic simplifies the computational codes and despite the good quality of reported

results presented in the literature, the use of constant parameters does not avoid the occurrence of premature convergence and other problems related to the sensitivity of the parameters. In this context, this study aims at proposing a self-adaptive heuristic algorithm based on the rate of convergence and population diversity concepts, which are used by Differential Evolution optimization algorithm. The methodology proposed is applied to determine an optimal protocol for drug administration in patients with cancer through the formulation and solution of a multi-objective optimal control problem. In this study the minimization of cancerous cells concentration and the minimization of administered drugs concentration are the objectives considered. The Pareto's Curve obtained supplies a set of optimal protocols, among which an optimal strategy for drug administration can be chosen through a given criterion, aiming at practical applications.

Keywords. Self-Adaptive Algorithm, Differential Evolution Algorithm, Tumor Treatment, Optimal Control Problem.

Referências

- [1] R. L. Haupt e S. E. HAUPT. *Practical Genetic Algorithms*. First edition. INC. John Wiley & Sons, 1998.
- [2] R. Storn e K. Price. Differential Evolution: A Simple and Efficient Adaptive Scheme for Global Optimization over Continuous Spaces. *International Computer Science Institute*, **12**, 1-16, 1995.
- [3] D. Zaharie. Critical Values for the Control Parameters of Differential Evolution Algorithms, Proceedings of the 8th International Conference on Soft Computing, 62-67, 2002.
- [4] F. S. Lobato, L. C. Oliveira-Lopes e V. Steffen Jr. Uma Abordagem Evolutiva Baseada em Modelos Caóticos de Busca Associado ao Algoritmo de Evolução Diferencial. 17° POSMEC - Simpósio do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Uberlândia-Brasil, 2007.
- [5] M. S. Tavazoei e M. Haeri. Comparison of Different One-dimensional Maps as Chaotic Search Pattern in Chaos Optimization Algorithms. *Applied Mathematics and Computation*, **187**, 1076-1085, 2007.
- [6] D. Yang, G. Li e G. Cheng. On the Efficiency of Chaos Optimization Algorithms for Global Optimization. *Chaos, Solutions and Fractals*, **34**, 366-1375, 2007.
- [7] S. Y. Sun, G. Quiang Yc, Y. Liang, Y. Liu e Q. Pan. Dynamic Population Size based Particle Swarm Optimization, ISICA 2007, Spring-Verlag Berlin, 382-392, 2007.
- [8] C. C. Parker e D. P. Dearnaley. Radical Radiotherapy for Prostate Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **29**, 161-169, 2003.

- [9] L. G. Pillis e A. Radunskaya A. A Mathematical Tumor Model with Immune Resistance and Drug Therapy: An Optimal Control Approach, *Journal of Theoretical Medicine*, **3**, 79-100, 2001.
- [10] L. G. Pillis e A. Radunskaya A. The Dynamics of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study, *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1221-1244, 2003.
- [11] R. Storn, K. Price e J. A. Lampinen. *Differential Evolution - A Practical Approach to Global Optimization*. Springer - Natural Computing Series, 2005.
- [12] J. C. Silveira. *Modelagem Matemática do Crescimento do Câncer de Próstata com Controle Ótimo do Tratamento através da Radioterapia*, Dissertação de Mestrado, 2007.
- [13] M. M. Ali e A. Torn. Population Set Based Global Optimization Algorithms: Some Modifications and Numerical Studies, *Computers and Operations Research*, **31**, 1703-1725, 2004.