

Aplicación de SPEA2 al cálculo de esquemas de dosificación para el tratamiento quimioterapéutico del cáncer

Carlos Jordán Villamar, Ismael Valderrama Saltos

Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación, Escuela Superior Politécnica del Litoral, Campus Gustavo Galindo, Km. 30.5 Vía Perimetral, Guayaquil, Ecuador.

Autor para correspondencia: cjordan@espol.edu.ec

Fecha de recepción: 21 de septiembre de 2014 - Fecha de aceptación: 17 de octubre de 2014

RESUMEN

En este trabajo se aborda la aplicación de SPEA2, un método para optimización multiobjetivo, al cálculo de un esquema de dosificación para el tratamiento quimioterapéutico de una masa tumoral; entiéndase por esquema de dosificación la especificación del o de los agentes cito-tóxicos, sus dosis y tiempos en que deben administrarse. El problema de optimización aquí resuelto es uno multiobjetivo, pues el esquema de dosificación a calcularse debe minimizar no solo el tamaño del tumor, sino también la toxicidad remanente al término del tratamiento, su costo, etc. El SPEA2 es un algoritmo genético que aplica el criterio de Pareto; por lo tanto, lo que calcula es una aproximación a la frontera de Pareto, soluciones de entre las cuales el usuario puede escoger la "mejor". En el proceso de esta investigación se construyó SoT-Q, una herramienta de software que consiste de dos módulos principales: un optimizador para calcular los esquemas de dosificación óptimos, y un simulador para aplicar dichos esquemas a un paciente (simulado) con masa tumoral; el funcionamiento del simulador se basa en un modelo fármaco-dinámico que representa el tumor. El programa SoT-Q podría en el futuro -una vez extensamente probado y depurado- asistir a médicos oncólogos en la toma de decisiones respecto a tratamientos quimioterapéuticos; o podría servir también como ayuda pedagógica en el entrenamiento de nuevos profesionales de la salud. Los resultados obtenidos fueron muy buenos; en todos los casos de prueba utilizados se logró reducir de manera significativa tanto el tamaño del tumor como la toxicidad remanente al término del tratamiento; en algunos casos la reducción fue de tres órdenes de magnitud.

Palabras clave: Cáncer, quimioterapia, optimización multiobjetivo, algoritmos genéticos, SPEA2.

ABSTRACT

This paper presents the application of SPEA2 to calculate optimal dosage schemes for the chemotherapeutic treatments of tumors, where such schemes consists in the specification of several cytotoxic agents, its frequencies and doses to be administered. In this optimization problem, the calculated schedules should optimize more than one objective at the same time: not only tumor size but also the toxicity that remains after the treatment, cost, etc. SPEA2 is a genetic algorithm that applies the Pareto optimality criterion to calculate an approximation to the Pareto frontier, from which the user can choose the "best" or more appropriate solution. In this work a software tool was developed: SoT-Q. It has two main modules: an optimizer that calculates optimal dosage schemes and a simulator that applies these schedules to a simulated patient with a tumor; the functioning of the simulator is based on a pharmacodynamic model to represent the tumor. In the future, once SoT-Q is extensively tested and debugged, this computer program could assist oncologists in decision making about chemotherapy treatments; it could also serve as a teaching aid in training new health professionals. Results obtained using this tool were very good; in all test cases, both tumor size and residual toxicity at the end of treatment were reduced significantly; even more, in some examples the reduction was of three orders of magnitude.

Keywords: Cancer, chemotherapy, multiobjective optimization, genetic algorithms, SPEA2.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad muy grave que consiste en que células anormales en un organismo se dividen sin control, invadiendo tejidos vecinos y pudiendo extenderse a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático. De supuesto origen genético, el cáncer se desarrolla cuando los mecanismos de control normales dejan de funcionar: células viejas no mueren y otras crecen fuera de control formando nuevas células anormales (Hejmadi, 2010).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2008 se produjeron 7.6 millones de muertes causadas por esta enfermedad (alrededor del 13% del total global) y, en el 2011, el cáncer de pulmón junto con los de tráquea y bronquios se situó en el séptimo lugar entre las enfermedades más letales en el mundo (WHO, 2013), con 1.5 millones de muertes, aproximadamente el 2.7% del total global. El cáncer es una enfermedad muy compleja, de la cual se ha dicho que se sabe mucho, pero que se entiende poco. Los cientos de tipos de cáncer que se han podido identificar pueden ser agrupados en cinco categorías, a saber: carcinomas, sarcomas, leucemia, linfomas y cánceres del sistema nervioso central. Su diagnóstico es un proceso que requiere conocimiento experto y tiene como propósito determinar su tipo, cuantificar su tamaño, gravedad y extensión en el cuerpo (Tannock *et al.*, 2005).

El tratamiento de un cáncer depende de los mismos factores anotados en el párrafo anterior y del estado de salud general del paciente. Básicamente existen tres tipos de tratamiento: quirúrgicos, clínicos y radioterapia; entre los clínicos podemos incluir la quimioterapia, que utiliza agentes citotóxicos a fin de destruir el mayor número de células cancerosas posible, al mismo tiempo que minimiza la destrucción de células normales de las cuales depende el bienestar del organismo (Galmarini *et al.*, 2012). Concretamente, un tratamiento de este tipo requiere de administrar al paciente un esquema de dosificación, que consiste en la especificación de los agentes tóxicos, sus dosis y tiempos de aplicación. La elección de un tratamiento quimioterapéutico idóneo para un paciente podría reducirse entonces a un problema matemático de optimización, donde las principales variables de decisión son: los agentes tóxicos, sus dosis y frecuencias con que deben administrarse. Es además un problema de optimización multiobjetivo, porque son varios los objetivos que deben satisfacerse simultáneamente: minimización del tamaño del tumor, minimización de la toxicidad remanente en el organismo al término del tratamiento, costo del tratamiento, etc. (Petrovski *et al.*, 2009).

Para resolver estos problemas de optimización existen una gran variedad de métodos, tanto clásicos como meta-heurísticos; entre estos últimos puede citarse a los evolutivos, por ejemplo, que se han utilizados con éxito en diferentes campos de las ciencias e ingeniería (Ashlock, 2006); en particular, recientemente han sido aplicados también en biología molecular y biología sistémica (Jordán & Jordán, 2014). Estos métodos evolutivos resuelven problemas por medio de búsquedas globales en el espacio de soluciones del problema (Ashlock, 2006), lo cual reduce considerablemente la posibilidad de quedar atrapados en mínimos locales, como suele ocurrir en el caso de los métodos de optimización clásicos.

Este problema ha sido resuelto previamente utilizando métodos evolutivos (Petrovski *et al.*, 2009); no obstante en este trabajo se aplicó el SPEA2 (Strength Pareto Evolutionary Algorithm 2) (Zitzler *et al.*, 2001) como método de optimización multiobjetivo para calcular esquemas óptimos de dosificación para tratamientos quimioterapéuticos; esto con el propósito de verificar que dicho método es eficiente para tratar el mismo problema, es decir: se obtienen buenos resultados con tiempos de ejecución razonables. Recientemente SPEA2 ha sido utilizado con buenos resultados y se espera que su rendimiento en el presente problema resulte bueno también (Amuso, 2007).

Por otra parte, a diferencia de otros trabajos (Petrovski *et al.*, 2009; Harrold & Parker, 2004), en este se utiliza un método distinto para la selección de los casos de prueba: una vez que el oncólogo ha hecho el diagnóstico de un tumor y ha determinado su tipo, etapa y grado, se busca en un manual de oncología clínica cuáles son los fármacos que deben utilizarse en el tratamiento quimioterapéutico, que serán las entradas del algoritmo.

Con el fin de evaluar la bondad de las soluciones que genere SPEA2 en el proceso de optimización, se implementó además un modelo fármaco-dinámico de una masa tumoral; este integra

otros dos modelos: el de Gompertz para representar el crecimiento sigmoideal de un tumor (Mackillop, 1990), y un modelo fármaco-cinético de un solo compartimiento para calcular la distribución temporal de la concentración del agente tóxico administrado al paciente (Flórez *et al.*, 2003).

En el transcurso de esta investigación se construyó una herramienta de software a la que llamaremos SoT-Q (Valderrama, 2014), que optimiza el tratamiento quimioterapéutico del cáncer con respecto a varios objetivos. Este programa de computación podría ser utilizado en el futuro por un médico oncólogo para asistirle en el proceso de tomar decisiones respecto al tratamiento. Esta herramienta consiste básicamente de dos módulos: un optimizador y un simulador; el primero utiliza el método SPEA2 para calcular el esquema de dosificación óptimo que debería aplicarse al paciente, mientras que el segundo aplica dicho tratamiento a un modelo fármaco-dinámico de la masa tumoral. Para medir el rendimiento de SoT-Q se utilizaron cinco casos de prueba tomados de tres tipos de cáncer comunes en el Ecuador. Los tratamientos calculados por el optimizador para cada uno de estos casos se aplicaron al simulador y los resultados obtenidos se compararon con aquellos esperados según el manual MOC (Buzaid *et al.*, 2010).

El resto de este documento está organizado como sigue: en la Sección II se presentará el método de optimización multiobjetivo SPEA2 y un modelo dinámico para representar el comportamiento de una masa tumoral frente a un agente cito-tóxico, que son los métodos y materiales utilizados en este trabajo; en la sección III se especifican los casos con los que se probará el método; los resultados se presentan en la sección IV; y, finalmente, en la sección V se presentan las conclusiones.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

En esta sección se discutirá primero el método SPEA2 en el contexto de la de optimización multiobjetivo, y luego un modelo fármaco-dinámico para representar el proceso de crecimiento/reducción tumoral.

2.1. La optimización multiobjetivo

Sin perder generalidad, se puede decir que un problema de optimización multi-objetivo es uno de minimización donde se calcula:

$$\min f(\mathbf{X}) \quad (1)$$

Siendo \mathbf{X} un vector de n variables sujeto a restricciones de dos tipos, las mismas que determinan la topología del espacio de decisión, Ω ; es decir:

$$\begin{aligned} \mathbf{X} &= [x_1, \dots, x_n]^T \in \Omega \subset \mathbb{R}^n \\ \begin{cases} g_i(\mathbf{X}) \geq 0; i = 1, \dots, m \\ h_j(\mathbf{X}) = 0; j = 1, \dots, p \end{cases} \end{aligned} \quad (2)$$

y, $f(\mathbf{X})$ una función de Ω a Ψ , donde Ψ es el espacio objetivo:

$$\begin{aligned} f: \Omega &\rightarrow \Psi \\ f(\mathbf{X}) &= [f_1(\mathbf{X}), \dots, f_k(\mathbf{X})]^T \in \Psi \subset \mathbb{R}^k \end{aligned} \quad (3)$$

Por lo tanto, un problema de optimización multiobjetivo consiste en encontrar por lo menos un vector \mathbf{X}^* en el espacio de decisión, que represente la “mejor” solución al problema planteado.

$$\mathbf{X}^* = [x_1^*, \dots, x_n^*]^T \in \Omega \quad (4)$$

El criterio para llamar “mejor” a una solución que se utiliza en este trabajo requiere definir el concepto de dominancia. Sean u y v dos elementos de Ψ , y \preceq la relación binaria *domina a* definida sobre este mismo conjunto y llamada también dominancia de Pareto débil, que se define como (Zitzler *et al.*, 2001; Zitzler *et al.*, 2003; Cámara *et al.*, 2007):

$$u \preceq v \Leftrightarrow \forall_{i=1,\dots,m} u_i \leq v_i \wedge \exists_{j=1,\dots,m} u_j < v_j \quad (5)$$

Se puede decir entonces que una solución \mathbf{X}^* es “mejor”, que es un óptimo de Pareto, si y solo si no existe otro vector \mathbf{X} en Ω tal que $f(\mathbf{X})$ *domine a* $f(\mathbf{X}^*)$. En consecuencia, los métodos de optimización multiobjetivo que utilizan este criterio procuran encontrar en Ω un conjunto \mathbb{S} de valores óptimos, tal que sus correspondientes vectores objetivos en Ψ no son dominados por ningún otro elemento (Zitzler *et al.*, 2001; Zitzler *et al.*, 2003; Cámara *et al.*, 2007) es decir:

$$\mathbb{S} = \{s \in \Omega \mid \nexists s' \in \Omega : f(s') \preceq f(s)\} \quad (6)$$

y al conjunto de sus imágenes se le conoce como frente o frontera de Pareto y se lo designa por \mathbb{F} .

$$\mathbb{F} = \{f(s) \in \Psi \mid \nexists s' \in \Omega : f(s') \preceq f(s)\} \quad (7)$$

En la práctica, los métodos de optimización multiobjetivo que utilizan este criterio calculan una aproximación a la frontera de Pareto. Después, de este conjunto de soluciones el usuario escoge como óptima la que considere se ajusta mejor a los requerimientos del problema.

2.2. El algoritmo genético SPEA2

Para resolver el problema de optimizar el tratamiento quimioterapéutico, objeto de este trabajo, se utilizó el método evolutivo SPEA2 (Strength Pareto Evolutionary Algorithm 2) (Zitzler *et al.*, 2001). Este es un algoritmo genético cuyo funcionamiento se inspira en procesos biológicos bien establecidos. Básicamente, un algoritmo genético es un procedimiento iterativo que resuelve problemas haciendo búsquedas globales en un espacio de soluciones potenciales, donde la calidad de una solución se evalúa mediante la así llamada función de “fitness”. Inicialmente se genera una población P de N individuos de manera aleatoria, y, posteriormente, en cada iteración se obtiene una nueva población mediante la aplicación de varios operadores: selección, elitismo, cruce y mutación. El operador selección escoge un subconjunto P' de los mejores individuos de la población actual P , sobre los que se aplican los operadores de variación: cruce y mutación, para mejorar la calidad de los individuos de la siguiente población. Sea O' el conjunto de los descendientes de P' . La próxima población estará compuesta por los mejores N individuos de $P' \cup O'$. Finalmente, este procedimiento se repite hasta que se cumplan condiciones de terminación apropiadas.

La clave para entender la optimización multiobjetivo que realiza SPEA2 reside en el diseño de la función de “fitness”, que se construye de la siguiente manera. Sean A_t y P_t los subconjuntos de una partición de una población de soluciones potenciales en la iteración t -ésima, donde A_t contiene las soluciones no dominadas, es decir: A_t es una aproximación a la frontera de Pareto en la iteración t , y P_t contiene las soluciones restantes. De esta forma, la partición constituye un recurso elitista para evitar perder buenas soluciones durante el proceso de búsqueda (Zitzler *et al.*, 2001). Posteriormente, a cada solución i de la población $A_t \cup P_t$, se le asigna un valor de “fuerza” S , que es el número de individuos de este conjunto dominados por i (Zitzler *et al.*, 2003) y, luego se calcula para cada i la sumatoria de las “fuerzas” de todos los individuos que dominan a i , valor al que se llamara fitness base $R(i)$ (8).

$$S(i) = |\{j \mid j \in P_t + A_t \wedge i \preceq j\}|$$

$$R(i) = \sum_{j \in P_t + A_t, j \preceq i} S(j) \quad (8)$$

Por otro lado, con el fin de evitar soluciones repetidas en la frontera de Pareto -o que sean muy similares- SPEA2 utiliza la función estimador de densidad poblacional, $D(i)$, que según (9) calcula para cada individuo i su densidad poblacional con base al método del k -ésimo vecino más próximo (Zitzler *et al.*, 2001).

$$D(i) = \frac{1}{\sigma_i^k + 2} \quad (9)$$

donde σ_i^k es el k -ésimo elemento de una lista ordenada incrementalmente que contiene las distancias de i a cada uno de los demás individuos en el espacio objetivo $A_t \cup P_t$, es decir: la distancia desde i hasta su k -ésimo vecino más próximo; es común utilizar para k el valor de 1. El 2 que aparece en el denominador de (9) se utiliza para lograr que $D(i)$ tome valores en el intervalo de 0 a 1. Con estos antecedentes, la función de fitness de SPEA2 se define como la suma de estas dos funciones: $R(i)$, el fitness base, y $D(i)$, el estimador de la densidad poblacional (Zitzler *et al.*, 2003).

$$F(i) = R(i) + D(i) \quad (10)$$

Por último, en el proceso de selección se toman del conjunto $A_t \cup P_t$ aquellas soluciones que tienen un valor de fitness menor que uno, y se las pasa a la siguiente generación insertándolas en el subconjunto A_{t+1} .

$$A_{t+1} = \{i \mid i \in P_t + A_t \wedge F(i) < 1\} \quad (11)$$

2.3. Modelo dinámico de masas tumorales

Con el fin de optimizar el tratamiento quimioterapéutico del cáncer es necesario modelar la dinámica de crecimiento y reducción de una masa tumoral bajo los efectos de un agente tóxico. Este modelo combina otros dos: el modelo de Gompertz para representar el crecimiento de un tumor, y un modelo fármaco-cinético que permite calcular la variación en el tiempo de la concentración del toxico administrado al paciente. El modelo fármaco-dinámico integra los dos modelos anteriores para determinar la interacción entre el tumor y al agente cito-tóxico administrado.

2.4. Modelo de crecimiento de masas tumorales

Las expresiones (12) y (13), a continuación, describen este modelo (Harrold & Parker, 2004).

$$\frac{dN_g}{dt} = \lambda \ln \left[\frac{\theta}{N_g} \right] N_g \quad (12)$$

$$\lambda = \frac{1}{\tau} \ln \left[\frac{\ln(\theta/N_0)}{\ln(\theta/2N_0)} \right] \quad (13)$$

donde N_g es el tamaño del tumor definido por el número de células en la masa tumoral al tiempo t , θ es la cota superior para el tamaño que puede alcanzar el tumor, τ es la tasa de proliferación celular (generalmente se mide en días), y N_0 es el tamaño inicial del tumor. En su forma más simple, el modelo de Gompertz supone que el tumor es una masa uniforme, es decir: que todas sus células son del mismo tipo, y, por ello, cualquier agente cito-tóxico que se administre, atacará al tumor como si este fuese una sola entidad.

2.5. Modelo matemático fármaco-cinético

Considerando que el toxico en una sesión de quimioterapia se administra directamente al torrente sanguíneo, se considera que para estudiar el fenómeno fármaco-cinético es suficiente utilizar un modelo de un solo compartimiento. Este modelo (Flórez *et al.*, 2003) permite calcular la variación en el tiempo de la concentración en el plasma de un fármaco administrado al paciente; su valor, según (14), depende de la diferencia entre la tasas de administración del fármaco y de eliminación metabólica, que es propia del organismo.

$$\frac{dv}{dt} = \frac{du}{dt} - \gamma v \quad ; \quad v_{(0)} = V_0 \quad (14)$$

donde v es la concentración en el plasma de un agente cito-tóxico; u la dosis del fármaco administrada en un tiempo específico t_0 ; γ es la tasa de eliminación metabólica del agente tóxico y V_0 es la concentración de dicho agente existente en el organismo del paciente antes de administrarle dicha dosis. Debe recordarse también que la administración de todo fármaco está sujeta a restricciones; por ejemplo, en ningún momento la concentración de un fármaco en el plasma debiera ser mayor a V_{max} , y tampoco nunca la concentración acumulada durante el tratamiento V_{acu} debiera sobrepasar cierto valor máximo. Las expresiones (15) y (16) representan estas restricciones, respectivamente:

$$v(t) < V_{max} \quad (15)$$

$$V_{acu} > \int_{t_0}^{t_f} v(x) dx \quad (16)$$

2.6. Modelo fármaco-dinámico

El modelo fármaco-dinámico (FD) integra el modelo de Gompertz con el modelo fármaco-cinético (FK) para predecir la respuesta de una masa tumoral a un tratamiento quimioterapéutico específico. La tasa de reducción del tumor bajo el efecto del tóxico administrado será proporcional al tamaño del tumor medido por el número de células que tiene $N(j)$ en el instante j y a la diferencia entre la concentración del toxico $v(j)$ y su valor umbral V_{umb} , tal que para dosis menores que V_{umb} el tóxico no tiene efecto alguno; es decir:

$$\dot{N} = N(j) \sum k_i (v_i(j) - V_{i\,umb}) \mathcal{H}(v_i(j) - V_{i\,umb}) \quad (17)$$

donde el subíndice i se refiere a cada uno de los tóxicos presentes en el cóctel administrado al paciente; la constante k_i representa la efectividad del agente citotóxico i al atacar las células del tumor y $\mathcal{H}()$ es la función escalón de Heaviside, que actúa a manera de interruptor: su valor es 0 siempre que su argumento sea menor al valor umbral respectivo, y 1 en caso contrario, o sea:

$$\forall x \in \mathbb{R} : \mathcal{H}(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } x < 0 \\ 1 & \text{si } x \geq 0 \end{cases} \quad (18)$$

para un valor umbral 0. Para obtener el modelo fármaco-dinámico, ecuación (19), el cual representa la respuesta del tumor a un tratamiento específico, se resta (17) de (12):

$$\dot{N}_{FD} = \dot{N}_g - \dot{N} \quad (19)$$

Donde \dot{N}_{FD} es la tasa de crecimiento del tumor según el modelo fármaco-dinámico, \dot{N}_g representa la tasa de crecimiento de tumor según el modelo de Gompertz, y \dot{N} es la tasa de destrucción de las células tumorales bajo el efecto del cóctel de agentes tóxicos administrado al paciente. Finalmente, debería tomarse en cuenta también que un tratamiento quimioterapéutico completo consiste en aplicar al paciente estos tóxicos de manera periódica, o en ciclos, hasta lograr reducir el tamaño del tumor a 0 en caso de que el estado del cáncer lo permitiese. En este trabajo, la ecuación (19) se resolvió para el intervalo $[t_0, t]$ integrando \dot{N}_{FD} por métodos numéricos mediante el algoritmo Runge-Kutta de 4^{to} orden; la tasa de administración se tomó como constante durante este intervalo.

3. CASOS DE PRUEBA

Un tratamiento quimioterapéutico consiste en seleccionar los agentes cito-tóxicos, sus dosis y tiempos de administración al paciente. Tal selección se realiza con la ayuda de protocolos preestablecidos, elaborados con base en estudios científicos realizados a través de los años por médicos e investigadores. Por lo tanto, estos protocolos constituyen guías completas y confiables que podrían seguirse en cada tratamiento específico, una vez que el médico oncólogo haya diagnosticado y determinado el estado del tumor con base en una variedad de pruebas: radiografías, tomografías, biopsias, etc. (Janice, 2006).

Para buen número cánceres, estos protocolos pueden ser encontrados en varios manuales; uno de los más consultados en América Latina es el Manual de Oncología Clínica de Brasil (MOC), utilizado también por especialistas en el área de oncología del Hospital del Seguro Social de Guayaquil. De este manual se escogieron los protocolos para el diseño de los casos de pruebas especificados en esta sección (Buzaid *et al.*, 2010). Se escogieron cinco casos para tres tipos de neoplasias o cánceres comunes en el Ecuador (WHO, 2013): el C34, cáncer de pulmón; el C50, cáncer de mama; y el C14, cáncer de faringe o HNSCC. En la Tabla 1 se indica para cada uno: el tipo de cáncer, la extensión del tumor, el tratamiento recomendado y los parámetros de modelado (Sarapata & de Pillis, 2013).

Tabla 1. Tipos de tumor escogidos para realizar las pruebas.

Clasificación CIE	Tipo de cáncer	Extensión tumoral	Tratamiento	Parámetros de modelado
1 C34: Neoplasias malignas de los bronquios y pulmones	Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)	Estadio IIIA, T4N0M0, 3 cm invasivo, sin metástasis en ganglios linfáticos regionales y ausencia de metástasis a distancia.	Quimioterapia como tratamiento de primera línea.	$\lambda = 0.0049$ $\tau = 5.38 \text{ días}$ $\theta = 2.84 \times 10^{21} \text{ Células}$ $N_0 = 7.77 \times 10^9 \text{ Células}$ $Vol_{tumor} = 1.41 \times 10^{13} \mu m^3$
2 C50: Neoplasias malignas de la mama	Cáncer de mama HER-2 negativo, riesgo intermedio.	0,6 cm sin metástasis en ganglios linfáticos regionales y ausencia de metástasis a distancia.	Quimioterapia como tratamiento adyuvante.	$\lambda = 0.0095$ $\tau = 14.16 \text{ días}$ $\theta = 1.53 \times 10^{10} \text{ Células}$ $N_0 = 6.21 \times 10^7 \text{ Células}$ $Vol_{tumor} = 1.13 \times 10^{11} \mu m^3$
3 C14: Neoplasias malignas de otras partes del labio, cavidad oral y faringe	Cavidad oral, Cáncer de Células Escamosas (HNSCC).	Estadio IVC, T4aN0M1, 6 cm. Invasión de estructuras adyacentes y metástasis a distancia.	Quimioterapia como tratamiento neoadyuvante.	$\lambda = 0.0044$ $\tau = 61.2 \text{ días}$ $\theta = 1.17 \times 10^{12} \text{ Células}$ $N_0 = 6.21 \times 10^{10} \text{ Células}$ $Vol_{tumor} = 1.13 \times 10^{14} \mu m^3$

En cada caso, el tamaño inicial del tumor N_0 -definido por el número inicial de células tumorales- se calculó dividiendo el volumen inicial del tumor (1 cm^3 , cuando ya puede ser detectado fácilmente) para el volumen de cada célula que se tomó igual a $1.82 \times 10^3 \mu\text{m}^3$ según Sarapata y de Pillis (2013). Con relación al volumen del tumor, Vol_{tumor} , este se supuso de forma esférica y radio igual a la mitad de su longitud medida en cm . En la Tabla 2 se presentan cinco tratamientos que constituyen nuestros casos de prueba, recomendados por el manual MOC (Buzaid *et al.*, 2010) para los tres tipos de cáncer de la Tabla 1: PE para el C34; FEC100 y FAC para el C50 y dos esquemas de monoterapia para el C14. El valor para cada caso de prueba en la columna respuesta esperada representa el porcentaje de reducción de masa tumoral a partir de un tamaño inicial $N_{inicial}$ igual a N_0 , que se calcula según (20), donde N_{final} es el número de células del tumor al final del tratamiento:

$$\%RE = \left(\frac{N_{inicial} - N_{final}}{N_{inicial}} \right) \times 100 \quad (20)$$

Tabla 2. Tratamientos recomendados en el Manual de Oncología Clínica de Brasil, para cada caso de SoT-Q.

Tratamiento		Respuesta esperada	Duración	Agentes citotóxicos	Dosis [mg/m^2]	Días
CP1	PE	50%	36 días	Cisplatino	50	1,8,29,36
				Etopósido	50	1 a 5, 29 a 33
CP2	FEC100	49%	6 ciclos cada 21 días	5-FU	500	1
				Epirubicina	100	1
				Ciclofosfamida	500	1
CP2	FAC	55%	6 ciclos cada 21 días	5-FU	500	1
				Doxorubicina	50	1
				Ciclofosfamida	500	1
CP3	Monoterapia	10% a 25%	Semanalmente por tres ciclos	Metotrexato	30-60	1
CP3	Monoterapia	13%	Cada 4 semanas por 3 ciclos	Gencitabina	1000	1,8 y 15

En estos cinco tratamientos intervienen un total de 8 agentes citotóxicos: cisplatino, etopósido, 5-FU, epirubicina, ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato, gencitabina, cuyos parámetros farmacocinéticos se estimaron con base en la información facilitada por sus fabricantes.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

La Tabla 3 resume los resultados obtenidos en las pruebas realizadas con el optimizador SoT-Q, en un computador ordinario utilizando como parámetros de optimización para SPEA2: 750 generaciones y poblaciones de 50 individuos.

Cada prueba se realizó de dos maneras; primero optimizando con relación a un solo objetivo: minimizar el tamaño del tumor; y luego con relación a dos objetivos: el anterior y también minimizar la toxicidad acumulada al final del tratamiento.

De los resultados globales que se muestran en ambas tablas, en cada caso se observa una mejora considerable en la respuesta obtenida por el optimizador con respecto a la esperada según el manual, con excepción del esquema de monoterapia basado en Gencitabina donde la respuesta obtenida por el

optimizador fue menor que la respuesta esperada según el MOC ($10.20\% < 13\%$) para la optimización con 1 objetivo; y del tratamiento FAC ($49.25\% < 55\%$) para la optimización con 2 objetivos.

Vale destacar el hecho de que al establecer un solo objetivo de optimización, en este caso el de minimizar el tamaño del tumor, los valores de los objetivos restantes convergen a su valor máximo; sin embargo, como era de esperar, cuando se incluye el nivel de toxicidad acumulada como un objetivo de optimización, el valor calculado por el optimizador para este objetivo también mejora; no obstante, se reduce el porcentaje de reducción del tamaño del tumor con respecto al caso de un solo objetivo.

Tabla 3. Resumen de resultados globales de las pruebas: reducción del tamaño del tumor.

Tratamiento	Optimización Con 1 objetivo			Optimización Con 2 objetivos	
	Respuesta Esperada (%)	Respuesta (%)	Toxicidad [mg-día/L]	Respuesta (%)	Toxicidad [mg-día/L]
PE	50	99.93	18.07	98.07	12.64
FEC100	49	97.89	44.92	84.57	33.58
FAC	55	83.48	38.50	49.25	35.37
Metotrexato	10 a 25	64.00	8.99	36.47	4.91
Gencitabina	13	10.20	6.47	15.00	6.43

A continuación se presentan algunos resultados detallados de la aplicación de SoT-Q al caso 1. Así, por ejemplo, en la Tabla 4 se muestra el esquema de dosificación calculado por el optimizador con relación a un solo objetivo: el tamaño del tumor, para un paciente anónimo, con cáncer de tipo C34 al que se aplicó el tratamiento PE, de 36 días. En dicha tabla se especifica además cuales deben ser los fármacos a utilizarse en el tratamiento: Cisplatino y Etopósido (obtenidos del manual), las dosis a suministrarse y los días en que se debe hacérselo (estos sí calculados por el optimizador).

Tabla 4. Esquema de dosificación para el Caso de Prueba CP1 con un solo objetivo de optimización.

Paciente: Anónimo
Duración del tratamiento: 36 días

Día	Fármaco	Dosis [mg/m^2]
1	Cisplatino	64
1	Etopósido	24
3	Etopósido	48
4	Etopósido	72
6	Etopósido	72
7	Cisplatino	32
9	Cisplatino	32
10	Cisplatino	32
11	Etopósido	48
12	Etopósido	72
14	Etopósido	72
15	Etopósido	72
16	Cisplatino	64
17	Cisplatino	32

A continuación, se presentan en la Tabla 5 resultados similares a los de tabla anterior, pero para la optimización con 2 objetivos: tamaño del tumor y toxicidad remanente. Se observa en este caso que el número de veces que se aplica un agente toxico al paciente es inferior al del caso con un solo objetivo.

En las siguientes Figs. 1 y 2, se puede observar la variación en el tiempo de la concentración de los tóxicos Cisplatino y Etopósido en el plasma sanguíneo del paciente (simulado) para el caso CP1, cuando se optimiza con respecto a un solo objetivo. Se muestran, además, los valores máximo V_{max} y umbral V_{umb} para la concentración de cada tóxico en el organismo del paciente (línea roja superior y línea magenta inferior, respectivamente); los valores pico de estas gráficas corresponden a los instantes en que se inoculó al paciente dicho fármaco según el esquema de dosificación calculado por el optimizador. Note que la concentración de los tóxicos es siempre inferior a V_{max} .

Tabla 5. Esquema de dosificación para el Caso de Prueba CP1 con dos objetivos de optimización.

Paciente: Anónimo
Duración del Tratamiento: 36 días

Día	Fármaco	Dosis [mg/m^2]
1	Cisplatino	32
1	Etopósido	24
2	Cisplatino	64
4	Etopósido	72
7	Etopósido	96
12	Etopósido	72
13	Etopósido	72
14	Cisplatino	64

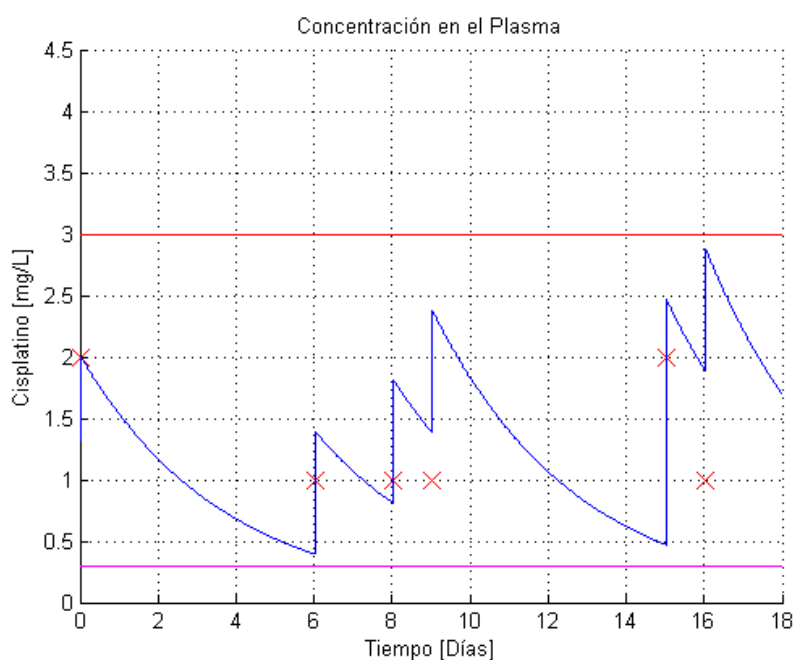


Figura 1. Concentración de Cisplatino durante el primer ciclo de tratamiento. Un solo objetivo de optimización.

Por otro lado, en la Fig. 3 se presenta una gráfica de la variación del tamaño del tumor vs. el tiempo para el mismo caso, donde la línea roja en la parte superior de la figura corresponde al tamaño inicial del tumor. Obsérvese que inmediatamente después de aplicado cualquiera de los dos tóxicos, el tamaño del tumor empieza a disminuir de manera aproximadamente exponencial, y que en los 18 días del primer ciclo de tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en más de tres órdenes de magnitud, es decir aproximadamente mil veces. Ahora bien, para el período completo de simulación de 36 días se observó que luego del primer ciclo el tamaño del tumor empezó a crecer, y, posteriormente, cuando se

administró el segundo ciclo volvió a disminuir su tamaño. Queda a juicio del oncólogo determinar cuál es el momento más oportuno para, quizás, remover el tumor.

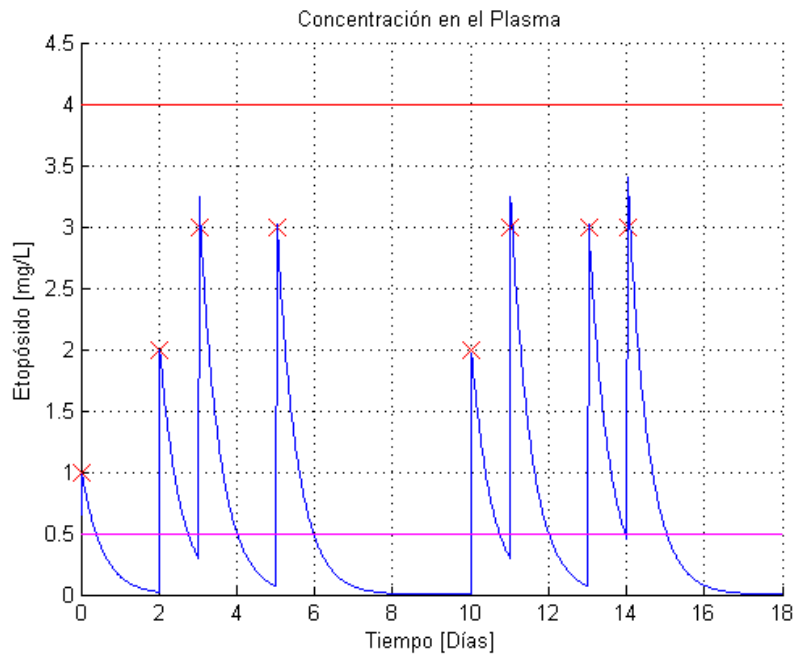


Figura 2. Concentración de Etoposido durante el primer ciclo de tratamiento. Un solo objetivo de optimización.

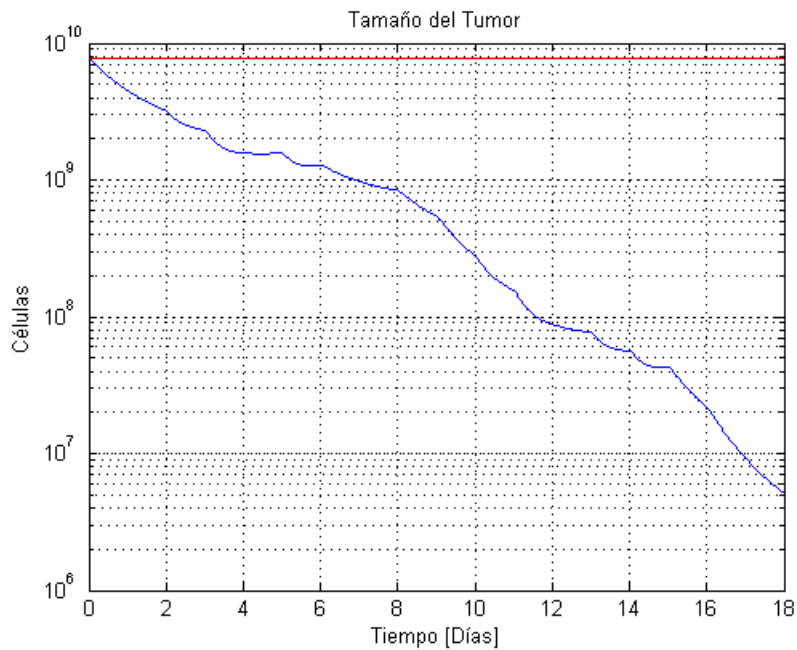


Figura 3. Reducción del tamaño del tumor en el tiempo. Un solo objetivo de optimización.

En las Figs. 4, 5 y 6, se presenta información similar a la de las tres figuras anteriores, pero esta vez para el caso en que la optimización se realiza con respecto a dos objetivos: tamaño del tumor y toxicidad remanente. Se observa que a pesar de que la duración del tratamiento es la misma, la aplicación de los tóxicos es menos frecuente, lo que podría significar mayor bienestar para el paciente.

Además, el tamaño del tumor se reduce en casi dos órdenes de magnitud, es decir unas 100 veces después del primer ciclo del tratamiento.

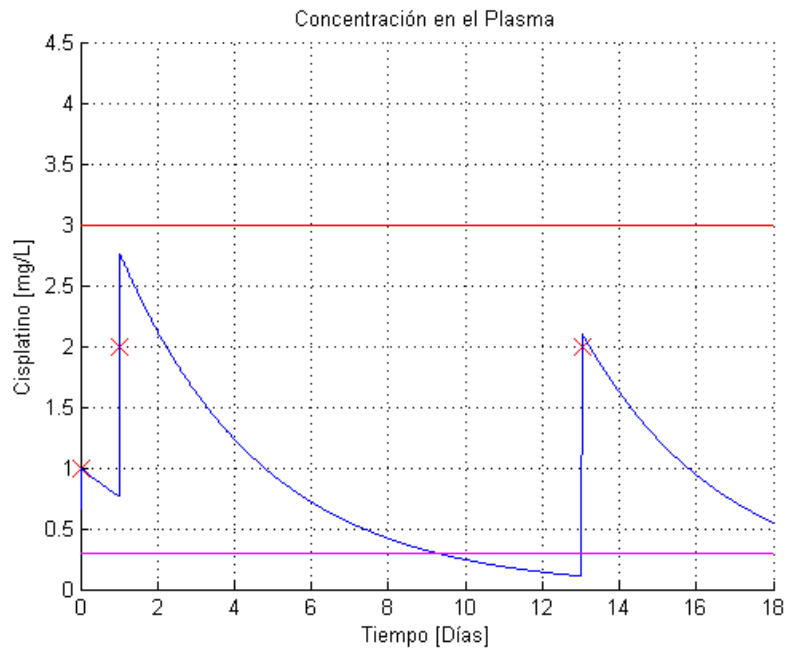


Figura 4. Concentración de Cisplatino durante el primer ciclo de tratamiento. Dos objetivos de optimización.

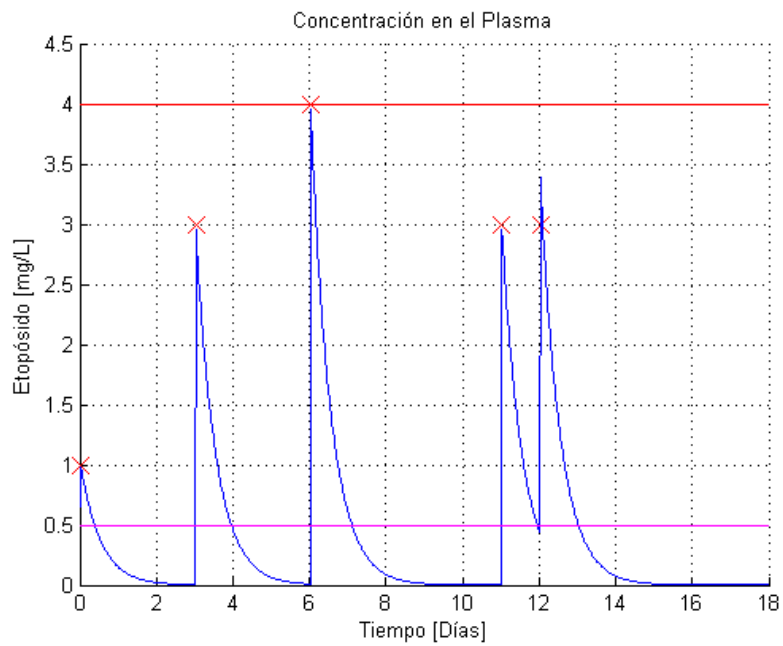


Figura 5. Concentración de Etoposido durante el primer ciclo de tratamiento. Dos objetivos de optimización.

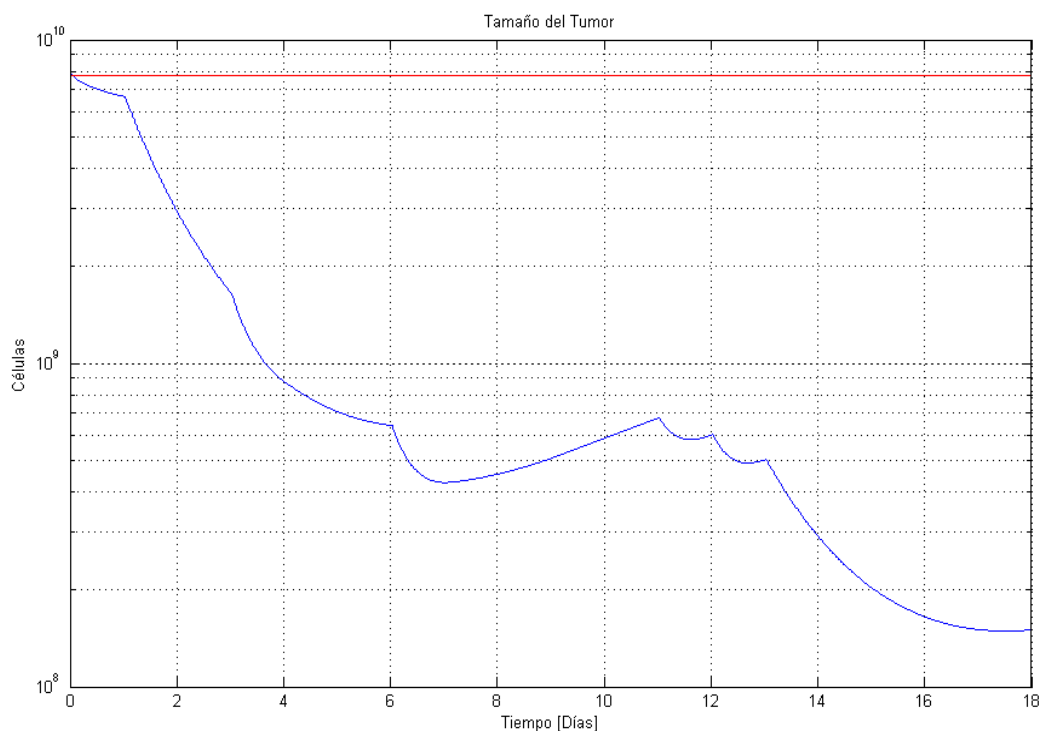


Figura 6. Reducción del tamaño del tumor en el tiempo. Dos objetivos de optimización.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo se abordó la aplicación de un método de optimización multiobjetivo al tratamiento quimioterapéutico de tumores cancerosos. Con este fin se construyó una herramienta de software a la que se llamó SoT-Q: un programa de computación que podría asistir al médico oncólogo en la toma de decisiones respecto al tratamiento. Específicamente, SoT-Q permite calcular el esquema de dosificación una vez establecido cuales deben ser los fármacos a administrar; dicho esquema especifica las dosis y tiempos en que estos deben aplicarse.

El método de optimización utilizado fue el SPEA2, un algoritmo genético que calcula una aproximación de la frontera de Pareto, criterio utilizado en este trabajo pues la optimización se realizó con respecto a objetivos múltiples: el tamaño del tumor y la toxicidad remanente al final del tratamiento. La herramienta permitiría no obstante incluir muchos más objetivos.

Para evaluar las soluciones generadas en el proceso evolutivo del SPEA2, se requirió implementar un modelo dinámico del crecimiento y reducción de masas tumorales. Este modelo incluyó al modelo de Gompertz para representar el crecimiento de un tumor, y un modelo farmacocinético para tomar en cuenta la distribución temporal de la concentración en el plasma sanguíneo de los fármacos administrados.

Con el fin de medir que tan buenos fueron los resultados obtenidos por el optimizador, se utilizaron cinco casos de prueba, escogidos de tres tipos de tumores cancerosos comunes en nuestro país. Se comparó, entonces, estos resultados con aquellos esperados cuando se aplica el tratamiento publicado en el manual MOC para dichos casos. Sin duda, los resultados calculados por el optimizador fueron muy buenos; en todos los casos se logró reducir de manera significativa tanto el tamaño del tumor como la toxicidad remanente al término del tratamiento.

En cuanto a la herramienta de software desarrollada en este trabajo, el SoT-Q, su funcionamiento se considera satisfactorio, habiendo obtenido reducciones del tamaño del tumor de tres órdenes de magnitud y simultáneamente también una disminución de la toxicidad remanente hasta del 25% aproximadamente; todo esto en tiempos relativamente pequeños de 20 minutos por corrida. Por lo tanto, se estima que esta herramienta podría ser eventualmente integrada en un Sistema para la Toma

de Decisiones con el fin de asistir al médico oncólogo en su difícil tarea de establecer cronogramas de tratamientos quimioterapéuticos, a ser administrados a sus pacientes. No obstante, se entiende que esto no es tan sencillo de llevar a la realidad, pues por razones éticas y la legislación vigente en el Ecuador no es posible al momento experimentar nuevos tratamientos con seres humanos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo desean expresar su gratitud al Dr. Jorge Coronel Jiménez, Médico del Área de Oncología del Hospital del Seguro Social de Guayaquil, por su aporte valioso prestado durante el desarrollo de esta investigación. Además, agradecen a los revisores anónimos de este documento por sus comentarios constructivos que contribuyeron a mejorar la calidad del mismo. Esta investigación se realizó en los laboratorios de computación de la Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación (FIEC), ESPOL.

REFERENCIAS

- Amuso, V.J., 2007. *The strength pareto evolutionary algorithm 2 (SPEA2) applied to simultaneous multi-mission waveform design*. International Conference Waveform Diversity and Design, 407-417.
- Ashlock, D., 2006. *Evolutionary computation for modeling and optimization*. Computational Science & Engineering, Springer, 572 pp.
- Buzaid, A.C., F.C. Maluf, C.M. Rocha. *Manual de oncología clínica de Brasil*. Dendrix Publ., São Paulo, Brasil.
- Cámara, M., J. Ortega, F.J. Toro, 2007. *Parallel processing for dynamic multi-objective optimization in dynamic environments*. IEEE International Symposium on Parallel and Distributed Processing (IPDPS), 8 pp.
- Flórez, J., J.A. Armijo, A. Mediavilla, 2003. *Farmacología humana* (4^a ed.). Editorial Masson, Barcelona, 1440 pp.
- Galmarini, D., C.M. Galmarini, F.C. Galmarini, 2012. Cancer chemotherapy: A critical analysis of its 60 years of history. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 84(2), 181-199.
- Harrold, J.M., R.S. Parker, 2004. *An MILP approach to cancer chemotherapy dose regimen design*. Proc. of the 2004 American Control Conference, Vol. 1, 969-974.
- Hejmadi, M., 2010. *Introduction to cancer biology*. Hejmadi & Ventus Publishing ApS, 46 pp.
- Janice, G., 2006. *The biology of cancer*. John Wiley & Sons, Ltd., 202 pp.
- Jordán, C.I., C.J. Jordán, 2014. *An efficient method for searching biological motifs based on estimation of distribution algorithms*. Primer Congreso Internacional de Ingeniería Biomédica y Modelamiento Matemático, Quito, Ecuador.
- Mackillop, W.J., 1990. The growth kinetics of human tumours. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 11, 121-3.
- Petrovski, A., J. McCall, B. Sudha, 2009. *Multi-objective optimization of cancer chemotherapy*. Proceedings of the Symposium Evolutionary Systems, 6 pp.
- Sarapata, E., L. de Pillis, 2013. A comparison and catalog of intrinsic tumor growth models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 76(8), 2010-2024.
- Tannock, I., R. Hill, R. Bristow, L. Harrington, 2005. *The basic science of oncology*. (4^a ed.). Publisher: McGraw-Hill Professional, 555 pp.

Valderrama, I., 2014. *Desarrollo e implementación de un sistema de toma de decisiones para la optimización de tratamientos quimioterapéuticos contra el cáncer: SoT-Q*. Escuela Superior Politécnica del Litoral, Guayaquil, Ecuador.

WHO, 2013. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.

Zitzler, E., M. Laumanns, L. Thiele, 2001. SPEA2: Improving the strength pareto evolutionary algorithm. *TIK-Report 103, Department of Electrical Engineering Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich*, Suiza, 21 pp.

Zitzler, E., M. Laumanns, S. Bleuler, 2003. *A tutorial on evolutionary multiobjective optimization*. Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zurich, Computer Engineering and Networks Laboratory (TIK), 37 pp.