

# DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE TOMA DE DECISIONES PARA LA OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERAPÉUTICOS CONTRA EL CÁNCER: SoT-Q

Ismael Valderrama Saltos <sup>(1)</sup>, Carlos Jordán Villamar <sup>(2)</sup>  
Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación <sup>(1)(2)</sup>  
Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL) <sup>(1)(2)</sup>  
Campus Gustavo Galindo, Km 30.5 vía Perimetral  
Apartado 09-01-5863. Guayaquil-Ecuador  
ivalderr@fiec.espol.edu.ec <sup>(1)</sup>, cjordan@fiec.espol.edu.ec <sup>(2)</sup>

## Resumen

*El objetivo del presente trabajo es el de desarrollar un sistema de toma de decisiones (SoT-Q), que ayude a los médicos oncólogos (especialistas en tratar el cáncer), a optimizar los esquemas de dosificación de los fármacos utilizados en los tratamientos quimioterapéuticos que estos administran a sus pacientes. Para esto, se integraron dos módulos desarrollados en C++: uno de modelado matemático, que acopla el modelo de crecimiento de masas tumorales de Gompertz con el modelo farmacocinético de los agentes citotóxicos administrados; y, un segundo módulo, que permite la optimización multiobjetivo mediante el uso del algoritmo genético SPEA2 donde, los objetivos de optimización establecidos fueron: (1) minimizar el tamaño del tumor (número de células presentes en la masa tumoral); (2) minimizar la toxicidad del tratamiento en función de la dosis acumulada de cada fármaco al finalizar el mismo y (3), minimizar su costo total. Como pruebas del sistema se compararon los tratamientos generados por SoT-Q con los correspondientes tratamientos propuestos en el Manual de Oncología Clínica de Brasil (MOC), para tres tipos de cáncer distintos: el cáncer de pulmón (NSCLC), el cáncer de mama (HER-2) y el cáncer de cabeza y cuello (HNSCC), obteniéndose mejoras importantes en relación a los objetivos de optimización propuestos.*

**Palabras Claves:** *Cáncer, quimioterapia, optimización multiobjetivo, algoritmos genéticos.*

## Abstract

*The aim of this work is to develop a decision support system (SoT-Q) to assist medical oncologists in the optimization of the dosing schedules of the cytotoxic agents used in the chemotherapy treatments administered to their patients. To accomplish this, two modules developed in C++ were integrated: a mathematical modeling module, that couples the Gompertz growth model for tumor masses with the pharmacokinetic model of the administered drugs; and, a second module, which allows multi-objective optimization, through the use of the genetic algorithm SPEA2, where, the established optimization objectives were: (1) to minimize the size of the tumor (number of cells present in the tumor mass); (2) to minimize the toxicity of the treatment based on the cumulative dose of each drug at the end of the treatment, and (3) to minimize its total cost. To test the system, the treatments generated by SoT-Q were compared with the corresponding treatments proposed in the Manual of Clinical Oncology from Brazil (MOC), for three different types of cancer: lung cancer (NSCLC), breast cancer (HER-2) and head and neck cancer (HNSCC); finally, significant improvements regarding to the proposed optimization objectives were achieved.*

**Keywords:** *Cancer, chemotherapy, multi-objective optimization, genetic algorithms.*

## 1. Introducción

Una célula normal está sometida a señales que regulan los procesos de división y diferenciación celular además de la producción de las proteínas necesarias para su supervivencia. El propósito de estos mecanismos es el de evitar que las células con algún tipo de daño estructural se multipliquen y de reemplazar las que ya han muerto [8]. Así, se entiende como cáncer, una enfermedad en la que un grupo de células logra bloquear estas señales, debido a mutaciones en su genoma, ocasionando que estas se sigan dividiendo, formando una masa tumoral que, al crecer, invade los tejidos vecinos y, si un grupo de células malignas logra separarse de la misma y alcanzar el aparato circulatorio, propagara el cáncer a través del organismo del individuo, comprometiendo de este modo órganos distantes (metástasis) [8] y, en la mayoría de los casos, causándole la muerte.

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo; según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008, produjo la muerte de aproximadamente 7.6 millones de personas, alrededor del 13% del total global, mientras que, en 2011, el cáncer de pulmón, junto con los de tráquea y bronquios, se situaron en el séptimo lugar de las enfermedades más letales [7], con 1.5 millones de muertes, alrededor del 2.7% del total global.

Por este motivo, en las últimas décadas, especialistas e investigadores han desarrollado varios tratamientos anti-cáncer, que pueden ser clasificados en tres grupos: quirúrgicos, clínicos y radioterápicos. Este trabajo se centra en la quimioterapia, un tipo de tratamiento clínico que está entre los más utilizados en la actualidad. La quimioterapia es un tratamiento en el que se utiliza un conjunto de fármacos altamente dañinos para las células del cuerpo, los cuales son conocidos también como agentes citotóxicos. Estos son administrados generalmente por vía intravenosa (*iv*), con el fin de erradicar el mayor número posible de células cancerosas en un tiempo determinado, pero lamentablemente, estos fármacos no diferencian las células sanas de las malignas, lo que causa un sin número de efectos secundarios, como por ejemplo la pérdida de cabello y el deterioro de piel y uñas en algunos de los pacientes [4] [5] [6] [1].

Tradicionalmente el desarrollo de tratamientos quimioterapéuticos se ha llevado a cabo realizando ensayos clínicos tanto *in vivo* como *in vitro*, con el fin de encontrar nuevas y mejores combinaciones de los fármacos utilizados para combatir un tipo de cáncer específico. Lamentablemente estas pruebas requieren de una gran cantidad de recursos como tiempo y dinero, además de toda la carga ética y moral que conlleva la experimentación en seres humanos y animales [2] [3].

Sin embargo, con la aparición de la informática y su aplicación en la ciencia médica, es ahora posible el uso de modelos matemáticos que simulan la acción de varios fármacos sobre el organismo. Estos modelos al ser implementados en algoritmos heurísticos, permiten realizar pruebas más extensas y menos costosas, a la hora de encontrar la dosificación adecuada para tratar una enfermedad, en este caso el cáncer [3].

La mayoría de trabajos que exploran la optimización de tratamientos quimioterapéuticos, como por ejemplo [4] [5] [6], están basados en [1], donde se utiliza el modelo de Gompertz para simular el crecimiento de una masa tumoral bajo la acción limitante de un fármaco específico. Es así como, en el presente trabajo, se exploran y ponen en práctica algunos de estos conceptos, aplicados a la optimización de la quimioterapia, con el fin de establecer las bases para el desarrollo de un sistema de toma de decisiones que ayude a los médicos oncólogos en su labor diaria de crear tratamientos eficaces para combatir el cáncer.

## 2. Materiales y Métodos.

### 2.1. Modelo de Crecimiento de Masas Tumorales

Como nos lo explican [2], en la década de los 80 varios expertos desarrollaron la hipótesis de que el crecimiento de los tumores no podía representarse de forma logarítmica, sino más bien, este se ajustaba con mucha más precisión a las curvas de Gompertz.

De este modo nace el modelo matemático de la proliferación de masas tumorales de Gompertz ampliamente utilizado por [1], [5], [4] y [6]. En su forma más simple, describe al tumor como una sola masa uniforme, es decir, se asume que todas las células que lo conforman son del mismo tipo, por esto se afirma que cualquier agente citotóxico que sea administrado, atacará al tumor como si se tratase de una sola entidad, ecuación (1) [5].

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

Donde  $N_g$  representa el tamaño del tumor definido como el número de células presentes en la masa tumoral en un tiempo dado;  $\theta$  la cota superior para el tamaño máximo que puede alcanzar el tumor;  $\tau$  la tasa de proliferación celular (usualmente en días) y  $N_0$  el tamaño inicial del tumor.

Otros modelos utilizados además del de Gompertz como el exponencial y el de Von Bertalanffy, son comparados y catalogados por [2]; incorporamos de su trabajo los parámetros  $\lambda$  y  $\theta$  sugeridos para el modelo de Gompertz.

## 2.2. Modelo Matemático de la Farmacocinesis

El modelo matemático de la farmacocinesis [1], describe la tasa de variación de la concentración en la sangre de un fármaco específico respecto al tiempo, en función de la diferencia entre su tasa de administración y la tasa de eliminación metabólica propia del organismo del individuo.

$$(2) \quad \frac{dv}{dt} = \frac{du}{dt} - \gamma v ; \quad v_{(0)} = V_0$$

De este modo se forma la ecuación diferencial de primer orden con valor inicial (2) [5], que describe la distribución del fármaco en el organismo, donde  $v$  es la concentración en el plasma del agente citotóxico;  $u$  la dosis del agente citotóxico administrada en un tiempo específico;  $\gamma$  la tasa de eliminación metabólica del agente citotóxico y  $V_0$  la concentración del agente citotóxico preexistente en el organismo del paciente antes de administrar la dosis correspondiente.

Cabe señalar que como lo expresan [1] y [5], debido a que solo se consideran fármacos administrados por vía intravenosa, es decir que se inyectan directamente al flujo sanguíneo, este se considera un modelo de un solo compartimento.

Luego de resolver (2) para un intervalo de tiempo  $[t_0, t]$ ; considerando la tasa de administración como constante en este intervalo, llegamos a la expresión (3).

$$(3) \quad \begin{cases} v(t') = -\frac{1}{\gamma}(e^{-\gamma \Delta t} - 1)U + V_0 e^{-\gamma \Delta t} \\ t' \in [t_0, t] \end{cases}$$

La ecuación (3) representa así la concentración en la sangre del fármaco en un intervalo de tiempo específico ( $\Delta t$ ), en el que se toma como constante su tasa de administración ( $U$ ) y que además considera la concentración remanente antes de este intervalo ( $V_0$ ).

Para terminar esta sección, hay que recordar que todo fármaco está sujeto a restricciones sobre su dosificación. Así, un fármaco no puede ser administrado más allá de su dosis máxima ( $v_{max}$ ) y, de la misma forma, su dosis acumulada en el tiempo ( $v_{acu}$ ) nunca debe sobrepasar cierto valor. De este modo, las ecuaciones (4) y (5) representan, respectivamente, estas restricciones.

$$(4) \quad v(t) < v_{max}$$

$$(5) \quad v_{acu} > \int_{t_0}^{t_f} v(x) dx$$

## 2.3. Modelo Matemático de la Farmacodinamia

Para completar el modelo matemático del crecimiento y reducción de tumores, acoplamos el modelo de Gompertz con el modelo de farmacocinesis (FK). Así se obtiene un modelo de farmacodinamia (FD) que predecirá la respuesta de un paciente a un tratamiento quimioterapéutico específico.

Con el fin de implementar el modelo FD en el algoritmo de optimización de SoT-Q, nos valemos del método de Runge-Kutta 4; de este modo y como primer paso, discretizamos la ecuación (3) obteniendo así la ecuación (6) [5], donde  $h$  representa la longitud de cada intervalo o paso de tiempo  $j$ .

$$(6) \quad v_{(j+1)} = -\frac{1}{\gamma}(e^{-\gamma h} - 1)\frac{u}{h} + V_j e^{-\gamma h}$$

Luego incorporamos a (6) en la expresión (7), que representa la acción limitante de un conjunto de fármacos sobre la proliferación de una masa tumoral, como se demuestra en [1]; para todo tiempo  $j$  el efecto neto total del tratamiento está representado en la sumatoria de la ecuación, en la que cada uno de sus términos simboliza la acción individual de cada fármaco administrado [4] [5] [1] [6].

$$(7) \quad \dot{N} = N(j) \sum k_i(v_i(j) - v_{i,umb})\mathcal{H}(v_i(j) - v_{i,umb})$$

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

Aparecen dos nuevas constantes  $k_i$  y  $v_{i,umb}$  que representan, respectivamente, la efectividad de cada agente citotóxico  $i$  en atacar al tumor y la concentración en el plasma mínima o umbral bajo la cual este agente no tiene ningún efecto.

La función escalón de Heaviside ( $\mathcal{H}$ ) actúa como una especie de “switch”; cada vez que en un tiempo dado  $j$ , para un fármaco determinado  $i$ , si su concentración en la sangre es menor a su concentración umbral, esta función retorna cero, eliminando el término en la sumatoria de la ecuación que corresponde a la acción limitante del fármaco  $i$  sobre la masa tumoral.

Finalmente restamos la expresión (7) de la expresión (1), que determina el crecimiento de la masa tumoral según el modelo de Gompertz ( $\dot{N}_g$ ); así, la ecuación (8) representa al modelo completo.

$$(8) \quad \dot{N}_{FD} = \dot{N}_g - \dot{N}$$

De este modo queda definido el modelo FD que representa la respuesta del tumor a un tratamiento específico, en función de su tamaño, siendo este, uno de los objetivos principales de optimización de SoT-Q.

Es posible además, definir dos objetivos adicionales: la *toxicidad* del tratamiento, como función de la toxicidad acumulada de cada fármaco, y el *costo total* del tratamiento. El método de optimización de objetivos múltiples utilizado por SoT-Q es el tema principal a tratar en las siguientes secciones.

#### 2.4. Optimización Multiobjetivo

Un problema de optimización multiobjetivo (POM), se puede definir sin pérdida de generalidad, como un problema de minimización:

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

Donde,  $\mathbf{X}$  es un vector que contiene  $n$  variables de decisión, sometido a  $m + p$  restricciones, que determinan la topología de  $\Omega$ , el espacio de decisión (espacio de soluciones factibles).

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

Y donde además, la función de evaluación  $f(\mathbf{X})$ , contiene  $k$  funciones objetivo, y va de  $\Omega$  a  $\Psi$ , el espacio objetivo.

$$f: \Omega \rightarrow \Psi$$

$$f(\mathbf{X}) = [f_1(\mathbf{X}), \dots, f_k(\mathbf{X})]^T \varepsilon \Psi \subset \mathbb{R}^k$$

De manera que, debemos de encontrar al menos un vector  $\mathbf{X}^*$  en el espacio de decisión, que represente la mejor solución al problema establecido.

$$\mathbf{X}^* = [x_1^*, \dots, x_n^*]^T \varepsilon \Omega$$

De manera formal, definimos la relación binaria entre dos vectores  $y^1 \preceq y^2$ , que se lee  $y^1$  *domina a*  $y^2$ , y se conoce como dominancia de Pareto débil, de forma que [6] [11] [12] [13]:

$$y^1 \preceq y^2 \Leftrightarrow \forall_{i=1, \dots, m} y_i^1 \leq y_i^2 \wedge \exists_{j=1, \dots, m} y_j^1 < y_j^2$$

Adicionalmente si  $y^1 \not\preceq y^2 \wedge y^2 \not\preceq y^1$  se dice que son incomparables y esta relación se denota  $y^1 \parallel y^2$  [11].

De este modo podemos decir que una solución  $\mathbf{X}^*$  es un óptimo de Pareto si y solo si, no existe otro vector  $\mathbf{X}$  en  $\Omega$  tal que,  $f(\mathbf{X})$  domine a  $f(\mathbf{X}^*)$ .

Así, los métodos de Pareto intentan encontrar un conjunto de óptimos  $\mathbb{S}$ , de tal forma que los vectores objetivos en  $\Psi$  correspondientes a las soluciones en  $\mathbb{S}$ , no sean dominados por otro elemento en este conjunto [11].

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

Al conjunto formado por el mapeo de elementos en  $\mathbb{S}$  al espacio objetivo  $\Psi$  se lo conoce como frente de Pareto y se lo denota como  $\mathbb{F}$  [11].

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

#### 2.5. Optimización Multiobjetivo con el Algoritmo Genético SPEA2

En el presente trabajo utilizamos el algoritmo genético SPEA2 (Strength Pareto Evolutionary Algorithm 2), perteneciente a la familia de los Algoritmos Evolutivos de Optimización Multiobjetivo (AEOM), diseñados para encontrar una aproximación a la frontera de Pareto, imitando el proceso biológico de evolución por selección natural.

De forma general podemos decir que un algoritmo genético consiste de tres partes [13]: una *memoria de trabajo*, un *módulo de selección* y un *módulo de variación*. El algoritmo empieza en la memoria de trabajo con una población inicial  $\mathbf{P}$  de  $\mathbf{N}$  individuos que representan el conjunto de *soluciones candidatas*. De  $\mathbf{P}$  se selecciona un subconjunto  $\mathbf{P}'$  con los individuos más aptos para el proceso de apareamiento, luego del cual, se genera el conjunto  $\mathbf{O}'$ , con la descendencia de estos individuos. Para simular el mecanismo natural de mutación genética, un porcentaje de los individuos en  $\mathbf{O}'$  son modificados aleatoriamente con el fin de generar nuevas soluciones potencialmente óptimas. El conjunto formado de esta manera, que llamaremos  $\mathbf{O}$ , se añade a la memoria de trabajo ( $\mathbf{P} \cup \mathbf{O}$ ). El algoritmo concluye con el proceso de selección ambiental que determina qué soluciones candidatas deben ser mantenidas en la memoria de trabajo. Cada iteración del proceso se denomina *generación* y este se repite hasta se cumplan los criterios de terminación del algoritmo [13].

Por otro lado, como se explica en [13], los individuos en  $\mathbf{P}$  están representados por una estructura que les permite ser evaluados tanto en el espacio de decisión como en el espacio objetivo. De este modo a cada individuo le es asignado un valor escalar mediante una función de *fitness*, que lo evalúa en el espacio objetivo y determina que tan bueno es como solución candidata del problema. El proceso de selección para el apareamiento, toma en consideración los individuos con un valor de fitness superior, con el propósito de asegurar una mejor descendencia en cada generación.

En particular, el SPEA2 asigna a cada solución  $i$ , en el espacio objetivo, un valor de “fuerza”  $S$ , que representa la cantidad de individuos que domina en este conjunto, como se explica en [13]. Este valor se utiliza luego para calcular la sumatoria de las “fuerzas” de todos los individuos que dominan a la solución en el mismo espacio, y que llamaremos *fitness base* (9).

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

$$(9) \quad R(i) = \sum_{j \in P_t + A_t, j \preceq i} S(j)$$

Hay que señalar que el SPEA2 divide la población en dos conjuntos  $A$  y  $P$ , donde  $A$  mantiene en cada generación ( $t$ ), las soluciones no dominadas, es decir la aproximación a la frontera de Pareto, y  $P$ , los individuos restantes. Este es un recurso *elitista* establecido con el fin de evitar perder buenas soluciones en el proceso de búsqueda [13]. Del mismo modo, para evitar tener soluciones repetidas y/o muy similares en la frontera de Pareto, el algoritmo incorpora una función que calcula, para cada individuo, su densidad poblacional, basándose en el *método del k-ésimo vecino más próximo* (10) [13].

$$(10) \quad D(i) = \frac{1}{\sigma_i^k + 2}$$

Este método crea una lista ordenada de forma incremental, que mantiene las distancias en el espacio objetivo, desde cada individuo  $i$  hacia cada uno de los individuos en el conjunto que los contiene  $P_t \cup A_t$ . Así, el  $k$ -ésimo elemento de esta lista contendrá la distancia vista desde este individuo hasta el  $k$ -ésimo vecino más próximo, denotando este valor como  $\sigma_i^k$ . Un valor de  $k = 1$  es comúnmente utilizado. Por último, cabe notar que se suma 2 en el denominador para logra que:  $0 < D(i) < 1$  [13].

De lo anterior, se define la función de fitness (11) como la sumatoria entre el fitness base  $R$  y el estimador de densidad poblacional  $D$  [13].

$$(11) \quad F(i) = R(i) + D(i)$$

Finalmente, el proceso de selección ambiental toma las soluciones en  $P_t \cup A_t$  que tengan un valor de fitness menor que uno y las pasa a la siguiente generación copiándolas en la memoria adicional  $A$  [13].

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

## 2.6. Guía de Elaboración de Tratamientos Quimioterapéuticos

La elección de los agentes citotóxicos, sus dosis y ciclos de administración, se realiza con la ayuda de

protocolos preestablecidos, desarrollados en base a diversos estudios científicos, llevados a cabo a través de los años por médicos e investigadores. Estos protocolos constituyen guías completas sobre los tratamientos que se deben seguir en un caso específico, basándose en el diagnóstico y estadificación del tumor, determinado por el médico oncólogo a través de las diferentes pruebas que este realiza [9].

Se pueden encontrar manuales con los correspondientes protocolos para cada tipo de cáncer, siendo uno de los más populares en Latinoamérica, el Manual de Oncología Clínica de Brasil (MOC) [10], utilizado por los especialistas en el área de oncología del Hospital del Seguro Social de Guayaquil. Seleccionamos algunos protocolos de este manual para el diseño de los casos de pruebas detallados en la sección 3.

## 3. Interfaz de Usuario

Para cumplir con los objetivos planteados, SoT-Q se desarrolló utilizando el lenguaje de programación orientado a objetos C++, utilizando el IDE Microsoft Visual Studio 2010 [14]. Los gráficos de los reportes son generados utilizando el software gnuplot [15] versión 4.6. La Figura 1 muestra la interfaz del optimizador de SoT-Q, funcionalidad principal del sistema.

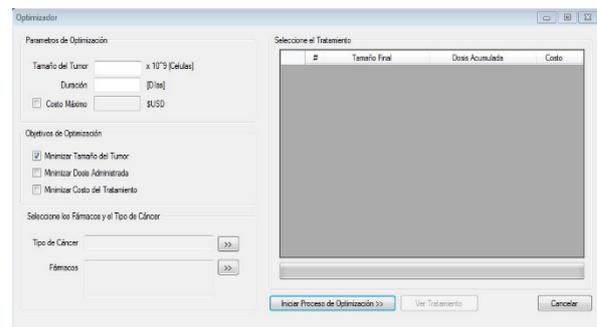


Figura 1. Interfaz del Optimizador

Adicionalmente, SoT-Q permite llevar un registro de los datos del paciente, los tratamientos que le son administrados y de su progreso.

## 5. Casos de Prueba

En esta sección se definen los casos de prueba para SoT-Q, en base a la información presentada en [3] y [10]. Se especifican los parámetros de modelado para tres tipos de neoplasias distintas, comunes en el Ecuador [7]: el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de cuello. La Tabla 1 describe estos casos de prueba, mientras que la Tabla 2, detalla los tratamientos recomendados para cada caso, según se especifica en [10].

**Tabla 1.** Descripción de casos de prueba para SoT-Q.

	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.	$\lambda = 0.0049$ $\tau = 5.38 \text{ días}$ $\theta = 2.84 \times 10^{21} \text{ Células}$ $N_0 = 7.77 \times 10^9 \text{ Células}$ $Vol_{tumor} = 1.41 \times 10^{13} \mu\text{m}^3$
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.	$\lambda = 0.0095$ $\tau = 14.16 \text{ días}$ $\theta = 1.53 \times 10^{10} \text{ Células}$ $N_0 = 6.21 \times 10^7 \text{ Células}$ $Vol_{tumor} = 1.13 \times 10^{11} \mu\text{m}^3$
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.	$\lambda = 0.0044$ $\tau = 61.2 \text{ días}$ $\theta = 1.17 \times 10^{12} \text{ Células}$ $N_0 = 6.21 \times 10^{10} \text{ Células}$ $Vol_{tumor} = 1.13 \times 10^{14} \mu\text{m}^3$

Se ponen a prueba 5 tratamientos recomendados; dos para el caso de prueba 2 (FEC100 y FAC), dos esquemas de monoterapia para el caso de prueba 3 y un tratamiento para el caso de prueba 1 (PE). La *respuesta esperada* (12) representa el porcentaje de reducción de la masa tumoral en función de su tamaño inicial  $N_0$ .

$$(12) \quad \%RE = 100x \left( \frac{N_{inicial} - N_{final}}{N_{inicial}} \right)$$

Por otro lado, en las pruebas intervienen un total de ocho agentes citotóxicos: *cisplatino*, *etopósido*, *5-FU*, *epirubicina*, *ciclofosfamida*, *doxorubicina*, *metotrexato* y *gencitabina*, cuyos parámetros farmacocinéticos se estimaron a partir de la información facilitada por sus fabricantes.

Específicamente, el parámetro de eficacia  $k$ , para cada fármaco, fue calculado en base a los resultados esperados en [10], simulando varios de estos tratamientos recomendados hasta que su respuesta se ajuste a la respuesta esperada para los mismos.

Se asume el volumen del tumor como el de una esfera, con radio igual a la mitad del valor de su tamaño (longitud en cm), y que todas las células tienen un volumen de  $1.82 \times 10^3 \mu\text{m}^3$ , como se explica en [3]. De este modo se obtiene el tamaño inicial del tumor (número de células) para cada caso de prueba, dividiendo el volumen del tumor para el volumen aproximado de cada célula.

**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 [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]	Días
CP1	PE	50%	36 días	Cisplatino	50	1,8,29,36
				Etopósido	50	1 a 5, 29 a 33
				5-FU	500	1
CP2	FEC100	49%	6 ciclos cada 21 días	Epirubicina	100	1
				Ciclofosfamida	500	1
				5-FU	500	1
CP2	FAC	55%	6 ciclos cada 21 días	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

## 6. Resultados y Análisis

La Tabla 3 resume los resultados obtenidos en las pruebas realizadas al optimizador de SoT-Q. Las pruebas se ejecutaron en un computador con un procesador Intel de 3.3 GHz y 4 GB de memoria RAM y se establecieron 750 generaciones y 50 individuos como parámetros de optimización.

**Tabla 3.** Resumen de resultados de pruebas

Tamaño del tumor como único objetivo de optimización			
Tratamiento	Respuesta Esperada (%)	Respuesta (%)	Toxicidad [mg-día/L]
PE	50	97.25	18.42
FEC100	49	97.89	44.92
FAC	55	83.48	38.50
Metotrexato	10 a 25	64.00	8.99
Gencitabina	13	10.20	6.47
Tamaño del tumor y toxicidad como objetivos de optimización			
Tratamiento	Respuesta Esperada (%)	Respuesta (%)	Toxicidad [mg-día/L]
PE	50	74.77	14.22
FEC100	49	84.57	33.58
FAC	55	49.25	35.37
Metotrexato	10 a 25	36.47	4.91
Gencitabina	13	15.00	6.43

Cada prueba se realizó de dos maneras, en primer lugar, se consideró un solo objetivo de optimización, el minimizar el tamaño del tumor, para luego considerar además, el minimizar la toxicidad acumulada al final del tratamiento.

De los resultados obtenidos se observa una mejora considerable en la respuesta global, con relación a la respuesta esperada en cada caso, a excepción del tratamiento FAC y el esquema de monoterapia basado en Gencitabina, donde la respuesta generada por el optimizador, fue menor a la respuesta esperada con el tratamiento recomendado ( $49.25\% < 55\%$  FAC y  $10.20\% < 13\%$  Gencitabina), cuando se consideraron los dos objetivos de optimización para el tratamiento FAC y un solo objetivo para el esquema basado en Gencitabina.

Se resalta el hecho de que, al establecer un solo objetivo de optimización, en este caso, el minimizar el tamaño del tumor, los valores de los objetivos restantes

convergen a su límite máximo y, como era de esperarse, hay una mejora en el nivel de toxicidad acumulada, cuando también se los considera como objetivo de optimización, aunque en este caso, se reduce el porcentaje de la respuesta generada.

Finalmente, de lo antes expuesto, puede decirse que los mejores resultados se obtuvieron al considerar dos objetivos de optimización, ya que se pudo incrementar la respuesta global de los tratamientos además de minimizar sus niveles de toxicidad de manera simultánea.

## 7. Conclusiones

Al finalizar este trabajo y en concordancia con los objetivos planteados, se dispone de un sistema para la toma de decisiones denominado SoT-Q, que permitiría al médico oncólogo optimizar las dosificaciones de los fármacos para tratar un tipo de cáncer específico. Esta herramienta podría ayudar a médicos, estudiantes y personas interesadas, a experimentar con nuevos tratamientos quimioterapéuticos de forma rápida y segura. Derivado de este desarrollo, dos librerías en C++ fueron creadas:

- Una librería para el modelado matemático del crecimiento de masas tumorales sometidas a la acción de un conjunto de fármacos específicos.
- Una librería que permite la optimización de objetivos múltiples mediante la implementación de algoritmos genéticos, independiente del problema a resolver.

Se comprobó la utilidad de los algoritmos genéticos para desarrollar sistemas cuyo fin sea el de resolver problemas de optimización multiobjetivo, todo esto en un tiempo relativamente corto, aunque, no se descarta la exploración de otros métodos a futuro. Sin embargo, se presentaron algunos problemas. En un principio las soluciones convergían rápidamente a la misma solución, por lo que, las restantes iteraciones del algoritmo resultaban innecesarias. Para soslayar este problema, se aumentó gradualmente el porcentaje de ocurrencia de las mutaciones, hasta un valor que no hiciese convergir al algoritmo tan rápidamente.

Otro problema que se presentó fue a la hora de estimar los valores de eficiencia ( $k$ ) de cada fármaco utilizado en las pruebas. Para esto se calibraron dichos valores a partir de los datos especificados en el manual de oncología clínica de Brasil MOC de tal modo que igualen los resultados esperados de cada tratamiento recomendado. Por esto se recomienda algún tipo de búsqueda más exhaustiva o algún otro método para determinar de manera óptima estos valores.

## 8. Agradecimientos

Agradecimiento especial al Dr. Jorge Coronel Jiménez, Médico del Área de Oncología del Hospital del Seguro de Guayaquil, por la ayuda cordial prestada en el desarrollo de este trabajo.

## 9. Referencias

- [1] R. Martin y K. L. Teo, *Optimal Control of Drug*, River Edge, NJ: World Scientific, 1994.
- [2] D. Galmarini, C. M. Galmarini y F. C. Galmarini, «Cancer chemotherapy: A critical analysis of its 60 years of history» *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, vol. 84, n° 2, pp. 181-199, 2012.
- [3] E. Sarapata y L. de Pillis, «A Comparison and Catalog of Intrinsic Tumor Growth Models».
- [4] P. Dua, V. Dua y E. N. Pistikopoulos, «Optimal Delivery of Chemotherapeutic Agents in Cancer,» de *16th European Symposium on Computer Aided Process Engineering and 9th International Symposium on Process Systems Engineering*, Elsevier B.V., 2006, pp. 1643-1648.
- [5] J. M. Harrold y R. S. Parker, «An MILP Approach to Cancer Chemotherapy» de *Proceeding of the 2004 American Control Conference*, Boston, Massachusetts, 2004.
- [6] A. Petrovski, J. McCall y B. Sudha, «Multi-Objective Optimization of Cancer Chemotherapy» de *Proceedings of the Symposium Evolutionary Systems*, Edinburgh, 2009.
- [7] «World Health Organization» Julio 2013. <http://www.who.int>.
- [8] M. Hejmadi, «Introduction to Cancer Biology,» Ventus Publishing ApS, 2010.
- [9] G. Janice, *The Biology of Cancer*, Wiley, 2006.
- [10] A. C. Buzaid, F. C. Maluf y C. M. Rocha Lima, *Manual de Oncología Clínica de Brasil*, São Paulo: Dendrix, 2010.
- [11] M. Cámara Sola, *Parallel Processing for Dynamic Multi-objective Optimization*, Granada, 2010.
- [12] O. L. de Weck, «Multiobjective Optimization: History And Promise,» de *The Third China-Japan-Korea Joint Symposium on Optimization of Structural and Mechanical Systems*, Kanazawa, Japan, 2004.
- [13] E. Zitzler, M. Laumanns y S. Bleuler, «A Tutorial on Evolutionary Multiobjective Optimization,» *Metaheuristics for Multiobjective Optimisation*, pp. 3-37, 2003.
- [14] Microsoft, «Microsoft Visual Studio,» Microsoft, [En línea]. Available: <http://www.visualstudio.com>.
- [15] «Gnuplot,» [En línea]. Available: <http://www.visualstudio.com>.