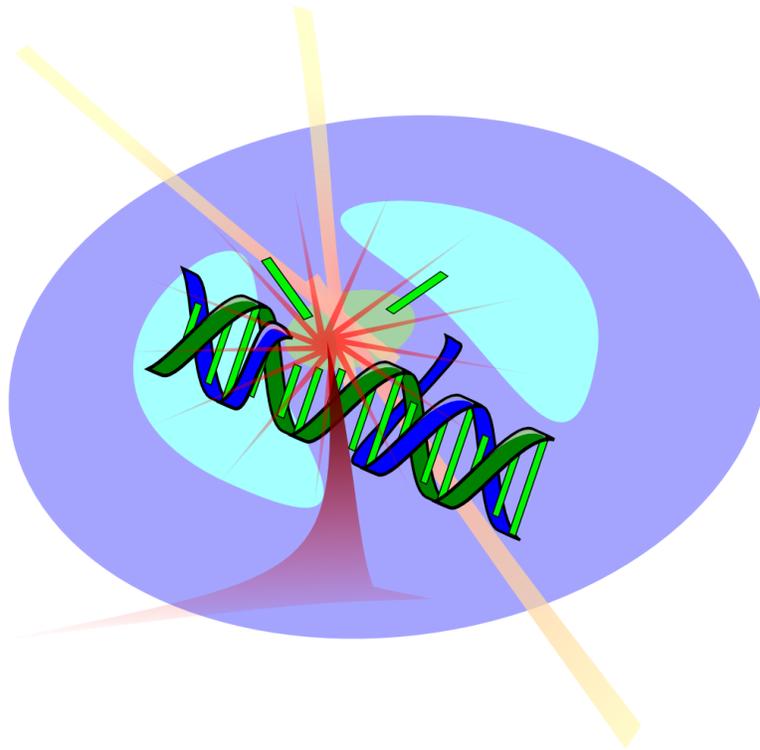
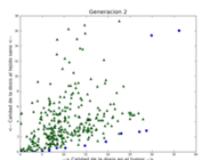


OPTIMIZACIÓN EVOLUTIVA MULTIOBJETIVO PARA PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTO EN RADIOTERAPIA



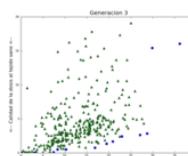
Pablo M. García Corzo
Dir. Jose Manuel Udías Moinelo



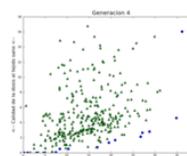


ÍNDICE GENERAL

1. El relojero ciego	9
1.1. Los mecanismos de la evolución	9
1.1.1. El azar y la necesidad	10
1.1.2. Evolución y entropía	10
1.2. Algoritmos evolutivos	11
1.2.1. Juguemos a Cifras y letras	12
1.3. Utilidad de los algoritmos evolutivos	15
1.3.1. ¿Por qué las jirafas tienen el cuello tan largo?	16
1.4. Optimización multiobjetivo	16
1.4.1. Espacio de decisiones y espacio de objetivos	17
1.4.2. El teorema de Nash	18
1.4.3. Optimalidad Pareto	18
2. Lucha contra el cáncer	23
2.1. El cáncer como proceso evolutivo	23
2.2. Principales tipos de tratamiento	23
2.2.1. Radioterapia convencional	24
2.2.2. Braquiterapia	25
2.2.3. Hadronterapia	26
2.3. Planificación de tratamiento	27
2.3.1. Calidad de la dosis: histogramas acumulados	28
2.3.2. Definición de volúmenes	29
3. Construcción del planificador	31
3.1. Herramientas	31
3.1.1. Python	31
3.1.2. Paciente voxelizado	32
3.2. El algoritmo evolutivo	33

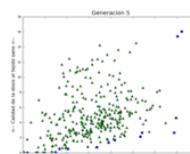


3.2.1. Individuo	33
3.2.2. Mutación	34
3.2.3. Apareamiento	34
3.2.4. La función de evaluación	35
3.2.5. Elitismo	37
3.2.6. Diagrama de flujo	38
4. Resultados y conclusiones	41
4.1. Resultados	41
4.1.1. Evolución de la población	41
4.1.2. Soluciones del frente Pareto	43
4.2. Conclusiones	46
4.3. Líneas futuras de trabajo	47

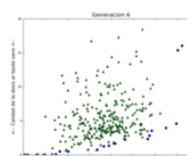


ÍNDICE DE FIGURAS

1.1. Visión divertida de la evolución como proceso estocástico	11
1.2. Antenas diseñadas con algoritmos evolutivos	12
1.3. Histograma de evaluación de una población completa	14
1.4. Esquemas de operadores de mutación (izquierda) y apareamiento (derecha)	14
1.5. Diagrama de flujo de un algoritmo genético muy simple	15
1.6. Evolución y diseño inteligente	16
1.7. Lo que es una ventaja para un objetivo puede convertirse en un inconveniente para otro	17
1.8. Espacio de decisiones y espacio objetivo	17
1.9. John Forbes Nash y Vilfredo Pareto	19
1.10. Criterios de dominancia	20
1.11. Construcción de un frente Pareto de medios de transporte	21
2.1. Las células cancerosas producen colapsos en la población evitando la apoptosis o disparando sus ritmos de replicación.	24
2.2. Conformación estereotáctica de la dosis	25
2.3. La deposición de energía con la profundidad en radioterapia convencional no puede evitar depositar dosis adicional de entrada y salida en tejido sano	25
2.4. Software planificador de tratamiento para braquiterapia	26
2.5. Dosis frente a profundidad para protones a diferentes energías comparados con fotones.	26
2.6. Curvas de deposición de energía de protones frente a fotones.	27
2.7. Conformación de la dosis con protones frente a radioterapia convencional.	27
2.8. Daño directo e indirecto	28
2.9. Sensibilidades efectivas de diferentes tejidos	29



2.10. Histograma acumulado de dosis por porcentaje de volumen	29
2.11. Identificación de volúmenes	30
3.1. Aproximación con geometrías simples a un corte horizontal a la altura de la próstata.	33
3.2. Paciente voxelizado: a la izquierda el mapa anatómico o mapa de densidades y a la derecha el mapa de radiación de un hipotético tratamiento (errático) con cuatro campos.	34
3.3. Dosis frente a profundidad para protones de 180 MeV en agua según la aproximación utilizada en mi código (azul) y con <i>SRIM</i> (rojo).	36
3.4. Ejemplo de tratamiento posible para un cierto mapa de densidades.	37
3.5. Diagrama de flujo resumido de mi planificador	39
4.1. Espacio objetivo en la primera generación.	42
4.2. Espacio objetivo en la quinta generación.	42
4.3. Espacio objetivo tras 10 y 20 generaciones.	43
4.4. Espacio objetivo tras 50 generaciones.	43
4.5. Espacio objetivo tras 100 generaciones.	44
4.6. Espacio objetivo tras 500 generaciones	44
4.7. Individuo en el extremo izquierdo del frente Pareto tras 100 generaciones.	45
4.8. Individuo en el extremo superior del frente Pareto tras 100 generaciones.	45
4.9. Individuo en torno al codo de máxima curvatura del frente Pareto tras 100 generaciones.	46
4.10. Stragglng lateral para protones de 180 MeV en agua calculado por <i>SRIM</i>	47



Prólogo del autor

La estructura de este trabajo puede parecer extraña o poco ortodoxa porque seguramente hubiese sido de esperar que comenzase hablando de los diferentes tratamientos contra el cáncer y pasara a posteriori a detallar, sin demasiada profundidad, los métodos utilizados para la optimización.

Sin embargo, he decidido empezar hablando de evolución y de algoritmos evolutivos, que son las herramientas de optimización utilizadas. Esta decisión viene determinada por la fascinación que los algoritmos evolutivos me han ido despertando desde que comencé a estudiarlos y a entenderlos.

Los algoritmos genéticos toman las ideas evolutivas de Darwin para atacar computacionalmente problemas arbitrarios de optimización.

En cualquier rama de la física podemos acabar reduciendo multitud de problemas a simples problemas de optimización. Un ejemplo fascinante en este sentido lo publicaron Michael Schmidt y Hod Lipson en la revista Science en Abril de 2009[MH09]. Proponían como proceso de optimización el ajuste de series de datos experimentales de sistemas mecánicos a expresiones lo más sencillas posible de las magnitudes involucradas y sus derivadas con el objetivo de encontrar invariantes de movimiento y leyes fundamentales de la física. Lo que proponen, nada más y nada menos, es automatizar computacionalmente la búsqueda de leyes físicas fundamentales, simetrías e invariantes a partir de series de datos experimentales.

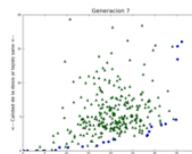
Y para ello utilizaban precisamente algoritmos evolutivos.

Ese artículo me hizo darme cuenta del verdadero papel que juegan los procesos de optimización en la física y en la naturaleza y de la potencia y versatilidad de las herramientas que he estado aprendiendo a utilizar a lo largo de este trabajo.

Además de la utilidad y rabiosa actualidad de estas técnicas, la evolución vista como un proceso físico natural de optimización es sin duda un tema fascinante al que merece la pena dedicar algunas secciones de introducción.

Antes de comenzar con la introducción de este trabajo, quisiera dedicar un par de líneas a agradecer a todo el *Grupo de Física Nuclear* (tanto al shell como al core) por lo bien que me han acogido desde mis primeros días y por haber tenido la paciencia de escucharme en la multitud de ocasiones en que he sentido la necesidad de contar a alguien mis avances, descubrimientos o pajas mentales. En especial, gracias a Jose Manuel por darme la oportunidad de disfrutar como lo he hecho con este trabajo y a Cristina por compartir conmigo la ilusión de comenzar lo que ojalá acabe siendo una nueva y fructífera línea de investigación.

Merece mención especial Estela por haberme escuchado, reescuchado, leído y releído con infinita paciencia y sin entender nada.



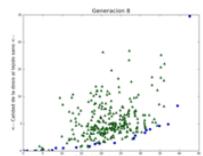
Objetivos y estructura

El objetivo de este trabajo ha sido diseñar un planificador de tratamientos para radioterapia basado en optimización multiobjetivo con algoritmos genéticos. A la hora de redactar este informe he querido mantener en la medida de lo posible una línea cronológica acorde con lo que he ido aprendiendo y construyendo por el camino.

1. Así, lo primero que aprendí fueron las bases de los algoritmos genéticos o evolutivos. Como primer contacto con un algoritmo genético escribí un pequeño programa que resuelve el problema de cifras del programa de televisión “cifras y letras”. El siguiente paso necesario era pasar de un único objetivo a optimizar a la optimización multiobjetivo, para lo que tuve que familiarizarme con un par de conceptos de teoría de juegos y con los principios de optimalidad de Pareto cerrando así el primer capítulo.
2. A lo largo del segundo capítulo resumo los conocimientos básicos necesarios en torno a la radioterapia. Comenzando por una visión diferente de lo que es un tumor para describir brevemente los tipos de tratamiento y algunas cuestiones más relacionadas con la planificación de tratamiento.
3. En el tercer capítulo profundizo en los elementos necesarios para la construcción de mi planificador intentando dar una visión suficientemente descriptiva sin entrar en detalles de programación. Así comentaré las estructuras de datos utilizadas, las diferentes funciones de que consta el algoritmo evolutivo en sí, la aproximación utilizada para el cálculo de dosis. . .

Por ser la técnica más novedosa y que a priori parecía más interesante me centré en radioterapia con protones.

4. Finalmente, el cuarto capítulo contiene los resultados, conclusiones y las líneas de trabajo que me gustaría seguir o que simplemente considero interesantes.



CAPÍTULO 1

El relojero ciego

The universe we observe has precisely the properties we should expect if there is, at bottom, no design, no purpose, no evil, no good, nothing but blind, pitiless indifference.

Charles Darwin.

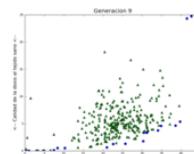
Imaginemos que paseando por el bosque encontramos una piedra. No nos sorprende cómo ha llegado hasta ahí. Puede ser más lisa o más rugosa pero el simple azar la ha puesto en nuestro camino y no hay nada por lo que sorprenderse. Sin embargo, supongamos que unos metros más allá nos encontramos un reloj. La enorme complicación de los mecanismos que lo hacen funcionar y la precisión con que lo hace parecen evidenciar que no puede ser simple fruto del azar sino que su existencia sólo puede explicarse satisfactoriamente a través de un diseñador, un relojero.

1.1. Los mecanismos de la evolución

La “analogía del relojero” que acabo de presentar fue planteada por William Paley más de cincuenta años después de Darwin y presenta quizá el mejor argumento en defensa de las teorías de “diseño inteligente”[Daw].

Puede parecer que desde 1859 la teoría evolutiva de Darwin[Dar59] ha tenido tiempo suficiente para afianzarse. Sin embargo, aún hoy día hay colectivos importantes que se niegan a aceptar esta teoría como una realidad.

Lo cierto es que el concepto de evolución guiada por selección natural no es tan sencillo de asumir.



La genialidad de Darwin fue proponer una teoría fundamentada en una serie de sencillos y elegantes mecanismos que logran explicar la evolución de las especies y con ella la existencia del reloj sin la necesidad de un relojero.

Richard Dawkins propone como contrapunto a Paley la imagen de un relojero ciego que ensambla las piezas del reloj una y otra vez de manera aleatoria hasta conseguir un reloj funcional. Está claro que de este modo tardaría millones de años en conseguir un único reloj que funcionase porque las posibles combinaciones son casi infinitas y muy pocas de ellas constituirían un reloj. Sin embargo, unas pocas sutilezas en la forma en que trabaja el relojero ciego pueden dar una explicación lógica y plausible a la evolución de las especies y con ello a nuestra propia existencia.

1.1.1. El azar y la necesidad

Comencemos con pequeños seres (simples moléculas en las primeras fases de este proceso), todos iguales y capaces de replicarse a sí mismos. Supongamos que por causa del azar en esas replications pudieran producirse determinados cambios aleatorios en la configuración de estos seres y que esas variaciones perdurasen para ser transmitidas a sus descendientes junto con las generadas en cada nueva replicación.

Estas modificaciones azarosas, estas mutaciones, llevarían en la mayoría de los casos a nuevos seres defectuosos o peores que sus antecesores.

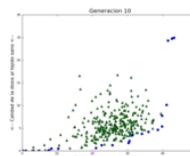
Sin embargo, con mucha menor probabilidad, una mutación podría constituir una pequeña ventaja para el nuevo ser. Esa ventaja daría al nuevo ser mayores probabilidades de supervivencia o replicación, lo que implicaría mayores probabilidades de generar nuevos individuos que heredasen esa característica ventajosa.

En etapas posteriores de la carrera evolutiva, cuando aquellas moléculas se hayan convertido ya en verdaderos animales (complejísimos relojes) el apareamiento se convertirá en un mecanismo con funciones similares a la mutación pero que trata de preservar las buenas características de dos individuos progenitores en sus vástagos.

La diferencia con el puro azar es que en cada nuevo reloj que construyera este relojero ciego no se parte de cero. De algún modo sabe cuál estaba más cerca de ser funcional de entre los que ha construido hasta ahora y continúa desde éste a través de pequeñas modificaciones acercándose más y más a un reloj completo.

1.1.2. Evolución y entropía

Aunque no sea el tema central de este trabajo, es sin duda interesante que casi al mismo tiempo que la obra de Darwin aparece una pequeña pero no menos importante obra de Sadi Carnot estudiando el comportamiento de las máquinas térmicas que daría lugar a la enunciación por parte de Clausius del Segundo Principio de la Termodinámica y con él al concepto de entropía.



Estudiar los sistemas biológicos como sistemas termodinámicos llevaba a una aparente contradicción. Los sistemas biológicos parecen evolucionar hacia grados de complejidad cada vez mayores y más inestables disminuyendo con ello su entropía y desafiando en apariencia las leyes de la termodinámica.

Sería Ilya Prigogine quien daría salida a esta aparente contradicción con el concepto de los “sistemas disipativos” y los procesos de autoorganización. En palabras del propio Prigogine[15]:

El azar y la necesidad juegan un papel esencial en los procesos de autoorganización. Podemos considerar las estructuras disipativas como fluctuaciones gigantes mantenidas con flujos de materia y de energía. Son realmente el resultado de fluctuaciones, pero una vez formadas pueden ser estables frente a un amplio rango de perturbaciones.

Prigogine se plantea el problema evolutivo en particular y extrapola los mecanismos que lo rigen hacia los sistemas termodinámicos. Da una caracterización física razonable y al mismo tiempo reduce la vida a una triste perturbación.

1.2. Algoritmos evolutivos

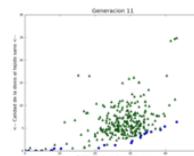


Figura 1.1: Visión divertida de la evolución como proceso estocástico

Que el **azar** juegue un papel determinante en los sistemas autoorganizativos y por tanto en la evolución nos puede hacer pensar que la evolución biológica no es más que una búsqueda aleatoria de nuevas formas de vida y que somos fruto de un proceso completamente estocástico, y en cierto modo es así, pero nos hemos olvidado de la **necesidad** de supervivencia.

La necesidad es la brújula que dirige ese proceso estocástico en una determinada dirección a la búsqueda de un óptimo.

Una vez comprendido el mecanismo podemos abstraernos del mundo biológico y aplicarlo a problemas puramente matemáticos construyendo un algoritmo que simule esos procesos.



En los años 70, John Henry Holland plantea un algoritmo computacional que imita los mecanismos de la evolución y que sería el germen de lo que hoy llamamos un “algoritmo genético o evolutivo”.

Posteriormente, los algoritmos genéticos han sido utilizados en multitud de áreas. Un ejemplo interesante de diseño industrial es el diseño de antenas para misiones en el espacio [JDG⁺04]. Los resultados, que pueden verse en la figura 1.2, no son nada esperable. No parecen tener ningún sentido geométrico más allá de un montón de alambres retorcidos de manera aleatoria y sin embargo esas antenas eran efectivamente más eficientes que otras. Los algoritmos genéticos encuentran con frecuencia soluciones extrañas que no hubiesen sido fácilmente planteables de otro modo.

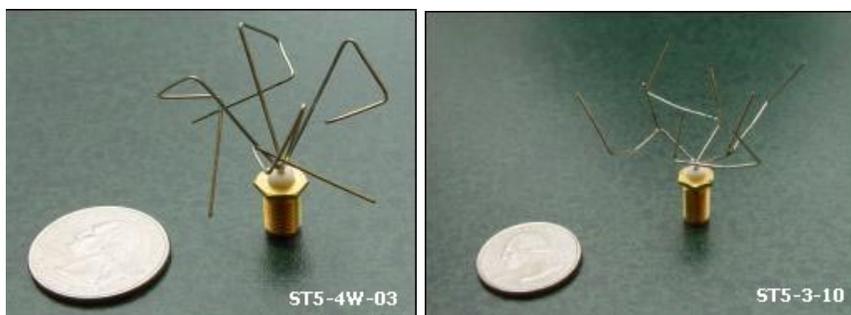


Figura 1.2: Antenas diseñadas con algoritmos evolutivos

Para entender cómo funcionan los algoritmos evolutivos vamos a aplicarlos a un ejemplo sencillo pero matemático y alejado de las imágenes biológicas como es el problema de cifras del conocido programa de televisión “Cifras y Letras” [Jua08].

1.2.1. Juguemos a Cifras y letras

El juego plantea una serie de 6 cifras “ficha” y una séptima cifra “objetivo” a la que se debe llegar a través de operaciones algebraicas sencillas entre las primeras.

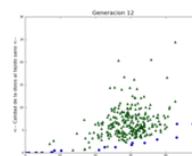
Pongamos como caso:

$$\boxed{2} \boxed{75} \boxed{9} \boxed{6} \boxed{100} \boxed{8} \rightarrow \boxed{474} \quad (1.1)$$

Genes

Llamaremos genes en un algoritmo evolutivo a los elementos de información que debemos combinar para construir una posible solución al problema.

En este caso serán genes tanto las cifras que podemos utilizar como los posibles operadores con que las combinaremos y el orden en que hagamos las operaciones.



Individuos

A cada una de las posibles series de operaciones permitidas con esas cifras, es decir, a cada una de las posibles combinaciones con los genes de que disponemos la denominaremos *individuo*.

Cada intento por obtener el valor objetivo será un individuo.

Así, dos individuos posibles podrían ser:

$$\begin{aligned} \text{Individuo 1:} & \quad (6 + 2) \times 100 + 9 - 8 - 75 \\ \text{Individuo 2:} & \quad (6/2) \times 100 + 75 - 9 - 8 \end{aligned} \quad (1.2)$$

Población

Llamaremos *población* a un conjunto más o menos grande de individuos.

Inicialmente construiremos una población de individuos completamente aleatoria (exactamente como se describía jocosamente en la figura 1.1) que no tendrían por qué aproximarse lo más mínimo al objetivo.

A cada generación construiremos una población nueva con los individuos supervivientes y los nuevos.

Es importante que la población sea lo bastante grande como para que exista una diversidad genética suficiente que garantice que se explora una región significativa del espacio de decisiones¹. Asimismo es importante asegurarse de que dicha diversidad genética se mantiene con el paso de las generaciones para evitar que la población colapse demasiado pronto hacia un óptimo relativo.

Necesidad: Función evaluación

La función evaluación en este caso será cuánto se acerque el resultado de las operaciones de un determinado individuo a la cifra objetivo.

En la figura 1.3 se representa, para una población completa, el número de individuos que se alejan del objetivo tantas unidades.

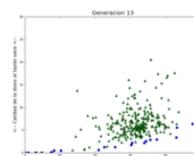
La función de evaluación determinará con un cierto reescalado las probabilidades de cada individuo de sobrevivir y/o aparearse. Ese reescalado debe garantizar que el peor de los individuos tenga una probabilidad de apareamiento no despreciable (entre un 50 y un 75 % son pesos razonables) en comparación con el mejor.

Adicionalmente es conveniente aplicar criterios de elitismo que consisten en conservar siempre intacto al mejor individuo (campeón) o incluso a un cierto conjunto de individuos elegidos entre los mejores.

Azar: Mutaciones y apareamientos

Tendremos que definir operadores de *mutación* y *apareamiento o cruce*. En el caso de la mutación (figura 1.4 izquierda), el operador podría cambiar una

¹El espacio de decisiones es el espacio en el que se mueven los grados de libertad del sistema en oposición al espacio objetivo. En la sección 1.4.1 está explicada en mayor detalle la diferencia entre ambos.



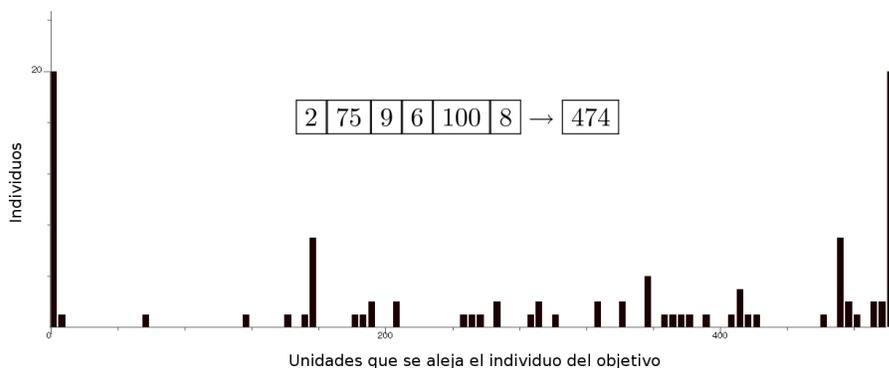


Figura 1.3: Histograma de evaluación de una población completa

cifra por otra o un operador por otro.

En el caso del cruce o apareamiento (figura 1.4 derecha) se trataría de construir uno o más individuos mezclando los genes de sus padres de manera que se intente preservar una parte de la información genética de cada uno de ellos.



Figura 1.4: Esquemas de operadores de mutación (izquierda) y apareamiento (derecha)

Los operadores de cruce no son estrictamente necesarios pero ayudan a acelerar la convergencia de la población durante las primeras generaciones para dejar paso posteriormente a los operadores de mutación que harán la “sintonización fina” en la búsqueda del óptimo.

Diagrama de flujo

El esquema de trabajo (figura 1.5) consistirá en generar una población aleatoria y evaluarla en función del objetivo. Aparear y mutar a sus individuos según unas ciertas probabilidades determinadas por la función de evaluación hasta construir una nueva generación de individuos que volveríamos a evaluar, mutar y aparear sucesivamente en un proceso cíclico.

Conclusiones

He construido con *Python*, en unas 100 líneas de código, el algoritmo evolutivo que resuelve el problema partiendo de una población inicial de 100 individuos, dejándolos evolucionar una media de 600 generaciones que computacionalmente (y mostrando por pantalla los histogramas de la población en tiempo real) con-

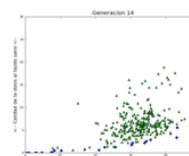




Figura 1.5: Diagrama de flujo de un algoritmo genético muy simple

sume poco menos de un minuto en un ordenador de escritorio no especialmente moderno.

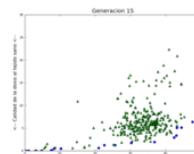
- Se trataba de un problema que no hubiese sabido resolver con los métodos analíticos que conozco y con los algoritmos genéticos lo he resuelto razonablemente bien.
- Hay algoritmos como el de Pedro Reina que J.M. Parrondo comenta en su artículo [Jua08] mucho más eficientes pero que requieren de un mayor estudio y conocimiento del problema. La ventaja del genético es que se puede llegar a la solución óptima con sólo implementar correctamente las reglas del juego (que es lo que yo me limité a hacer). El mejor conocimiento del problema podría integrarse en los operadores de apareamiento y en la codificación genética para mejorar el rendimiento.

1.3. Utilidad de los algoritmos evolutivos

El algoritmo evolutivo no tiene por qué ser un algoritmo de optimización rápido y de hecho no lo es en comparación, por ejemplo, con los métodos geométricos clásicos basados en gradientes.

Sin embargo presenta una serie de ventajas como la garantía matemática de alcanzar el máximo absoluto a tiempo infinito (los algoritmos geométricos se quedan con frecuencia en óptimos relativos) o la sencillez de su implementación en casos complejos (por ejemplo con funciones discretas) donde los métodos geométricos fallarían o sencillamente no tendrían sentido.

Por otro lado, un poco más metafísico si me lo permiten, la evolución funciona como un relojero ciego. Quiero decir con esto que no es necesario un conocimiento profundo de la naturaleza del problema si se tienen claras las reglas y el objetivo.



1.3.1. ¿Por qué las jirafas tienen el cuello tan largo?

La evolución es ciega en el sentido de que no especula sobre qué características del individuo son buenas o malas para llegar al objetivo. No hay una tendencia a alargar el cuello de la jirafa *para* que pueda alcanzar las hojas más altas de los árboles.

Sencillamente, una protojirafa que nació por obra del cruel destino con el cuello deformado (más largo) alcanzó mejor esas hojas, gracias a eso se alimentó mejor que sus hermanas, vivió más años y se apareó más, propagando su mutación a su descendencia.

En muchos casos el algoritmo evolutivo nos permitirá atacar problemas de los que no tenemos datos suficientes como para poder realizar un “diseño inteligente” y buscar la solución.



Figura 1.6: Evolución y diseño inteligente

1.4. Optimización multiobjetivo

La evolución natural de por sí es un proceso de optimización multiobjetivo. Aunque hasta ahora hayamos estado simplificando el objetivo de la evolución biológica como la supervivencia, en realidad se pueden definir multitud de objetivos: alimentarse, correr, mimetizarse con el medio, aparearse, perpetuar la especie... Y por supuesto, cada uno de esos objetivos podríamos subdividirlo en otros como podríamos dividir, por ejemplo, alimentarse entre comer y beber.

Estas diferencias que pudieran parecer de poca importancia pueden tener su papel cuando una misma característica (pongamos el cuello largo de la jirafa) se convierte en una ventaja o un inconveniente para dos objetivos tan básicos y necesarios y aparentemente relacionados como comer y beber (ver figura 1.4).

Atacar problemas con múltiples objetivos que compiten entre sí no es baladí y requerirá la asimilación de algunos conceptos nuevos.

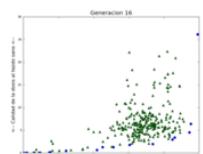




Figura 1.7: Lo que es una ventaja para un objetivo puede convertirse en un inconveniente para otro

1.4.1. Espacio de decisiones y espacio de objetivos

Es importante, llegados a este punto, distinguir con claridad el espacio de decisiones y el espacio de objetivos.

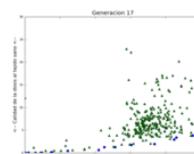
El espacio de decisiones está construido en base a las características de los individuos, mientras que el espacio de objetivos se construye a partir de los objetivos a optimizar y tendrá por tanto tantas dimensiones como objetivos nuestro problema. Las funciones de evaluación serán las aplicaciones que pasen del espacio de decisiones al objetivo.

Pongamos un ejemplo sencillo biológico (figura 1.8) en el que variamos tres características como son el tamaño del animal, el tamaño de sus dientes y el de sus patas y buscamos como objetivos las probabilidades de comer (a maximizar) y ser comido (a minimizar). Podríamos pensar a simple vista que tener los dientes pequeños podría ser un problema a la hora de comer, sin embargo resulta que la jirafa se sirve de su tamaño para alcanzar las hojas altas y es uno de los que menos problemas tiene en este sentido.



Figura 1.8: Espacio de decisiones y espacio objetivo

Sin la intención de ser realista al plantear este ejemplo, la idea con que debemos quedarnos es que estos espacios son completamente diferentes y que, lejos de haber relaciones lineales entre decisiones y objetivos, las funciones de



evaluación pueden ser muy complejas.

- El espacio de decisiones y el de objetivos pueden tener diferente número de dimensiones.
- Un vector del espacio de decisiones solamente puede conducir a un vector en el espacio de objetivos pero dos vectores del espacio de decisiones pueden conducir al mismo vector objetivo.
- No todos los puntos del espacio de objetivos pueden ser alcanzados con las funciones de evaluación desde el espacio de decisiones.

1.4.2. El teorema de Nash

Ante la aparición de múltiples objetivos cabe hacerse una pregunta. ¿Tiene sentido buscar un óptimo de varios objetivos incompatibles entre sí? ¿Se puede ganar? ¿Qué significado tiene ganar?

En teoría de juegos [Shi03] se tratan problemas bimatriaciales en los que la matriz de pagos es diferente para cada jugador.

En estos casos, que un jugador gane una determinada cantidad no implica que el otro pierda la parte correspondiente. Puede suceder que uno gane más que el otro, que ganen lo mismo, que uno gane y el otro pierda...

La solución a este tipo de problemas no será sencillamente ganar lo más posible sino que deberá consistir en un pacto entre las partes (una estrategia combinada) que deje a todos los jugadores satisfechos.

John Nash dió luz a este tipo de problemas enunciando en el teorema que lleva su nombre:

En todo juego bimatriacial existe al menos una situación de equilibrio en las estrategias combinadas.

Donde se entiende por “situación de equilibrio” a aquella de la que los jugadores no pueden desplazarse sin que alguien salga perdiendo.

El teorema de Nash no dice cuántos puntos de equilibrio puede haber (podrían ser infinitos) ni indica cómo encontrarlos, pero nos dice qué tipo de situaciones jugarán el papel de óptimo en estos casos multiobjetivo.

1.4.3. Optimalidad Pareto

Vilfredo Pareto, un economista, filósofo y sociólogo italiano propone la generalización de los puntos de equilibrio de Nash.

(...)diremos que los miembros de una colectividad disfrutan del máximo de ofelinidad, cuando es imposible alejarse un poco de esta posición de tal modo que la ofelinidad de la que disfruta cada uno de los individuos de la colectividad aumente o disminuya. Es decir, que todo pequeño cambio a partir de esa posición tiene por efecto aumentar la ofelinidad de la que disfrutan algunos individuos y disminuir

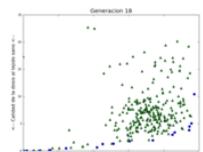




Figura 1.9: John Forbes Nash y Vilfredo Pareto

la que disfrutaban otros; y es agradable para unos y desagradable para otros.

La obra de Pareto es difícil por su terminología y por la compleja personalidad del autor. Podríamos decir que Pareto fue a la economía lo que Nietzsche a la filosofía en cuanto a que sus ideas sociales y políticas, cuyas conclusiones en torno al elitismo y a la pirámide social encajaban a la perfección en el materialismo dialéctico, fueron reinterpretadas por el régimen de Mussolini que llegó a nombrarlo Senador Vitalicio.

Benoît Mandelbrot[BR04] explica la visión social de Pareto desde un punto de vista más objetivo:

Society was not a "social pyramid" with the proportion of rich to poor sloping gently from one class to the next. Instead it was more of a "social arrow- very fat on the bottom where the mass of men live, and very thin at the top where sit the wealthy elite.

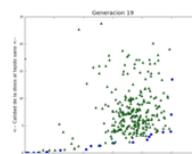
(...)

At the bottom of the Wealth curve, he wrote, Men and Women starve and children die young. In the broad middle of the curve all is turmoil and motion: people rising and falling, climbing by talent or luck and falling by alcoholism, tuberculosis and other kinds of unfitness. At the very top sit the elite of the elite, who control wealth and power for a time – until they are unseated through revolution or upheaval by a new aristocratic class.

Al estudiar la evolución de nuestras poblaciones veremos que esta dinámica social explicada por Pareto debe mantenerse para evitar colapsos en el proceso evolutivo.

Dejemos de lado estas consideraciones sociales y centrémonos en la parte de su obra que tiene un interés práctico inmediato para mi trabajo. Traduciendo en sus escritos "ofelinidad" por "satisfacción social" (objetivo), podemos reproducir sus palabras en un lenguaje un poco más matemático como:

- Un vector \vec{x} del espacio de decisiones se considera óptimo en sentido de Pareto si no es factible otro vector de decisión \vec{y} que sea mejor o igual



para cada uno de los objetivos y estrictamente mejor para al menos uno de ellos.

- Un vector \hat{x} de espacio de objetivos domina a otro vector \hat{y} si $\hat{x}_i \succeq \hat{y}_i \forall i$ y $\exists i$ tq $\hat{x}_i \succ \hat{y}_i$.

O, en otras palabras:

- Un estado de cosas X es superior respecto de otro Z , si y sólo si alguien prefiere X a Z y nadie prefiere Z a X . De tal modo, X implica mayor ofelicidad que Z .
- Un individuo *Pareto-domina* a otro si es superior a él en al menos un criterio y no es inferior en ninguno.
- Consideraremos óptimos en sentido de Pareto o *Pareto-óptimos* a aquellos individuos que no son *Pareto-dominados* por ningún otro individuo.
- Llamaremos *frente Pareto* al conjunto de todos los individuos *Pareto-óptimos*.

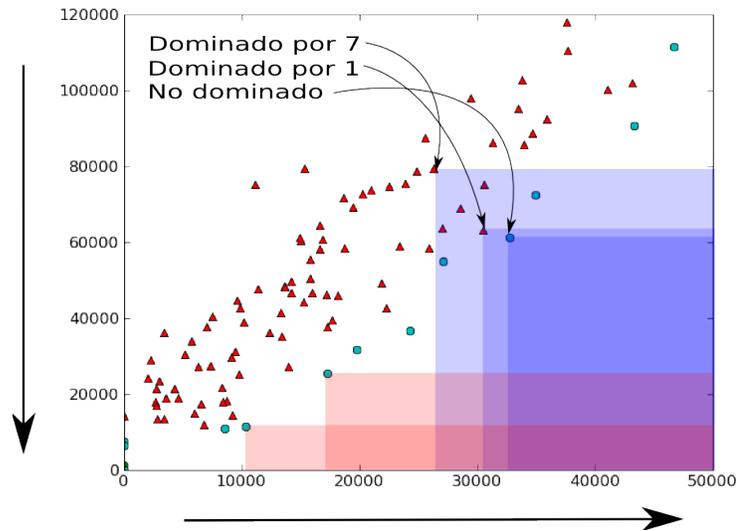
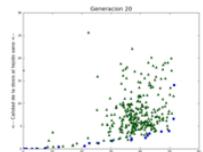


Figura 1.10: Criterios de dominancia

En la figura 1.10 se muestra un espacio de objetivos en el que pretendemos maximizar el objetivo representado en el eje horizontal y minimizar el del vertical. Los individuos dibujados con círculos azules no son dominados por ningún otro individuo y constituyen, por tanto, el frente Pareto de esta población.



Asimismo, vemos que podemos jerarquizar un poco más la población en función del número de individuos que dominan a cada uno. Un individuo será tanto mejor cuantos menos individuos le dominen en sentido Pareto. Este puede ser un criterio sencillo para asignar la probabilidad de supervivencia de los individuos (de hecho es el que utilizaré en mi algoritmo).

En la figura 1.11 vemos un ejemplo de espacio objetivo con medios de transporte que quizá nos ayude a comprender estos principios de dominancia.

Queremos viajar de la forma más rápida y al mismo tiempo segura posible. Lo más seguro es ir andando pero evidentemente no es lo más rápido. Por otro lado, viajar en un bólido de carreras no es lo más seguro pero quizá sí lo más rápido (entre las posibilidades con que contamos, es decir entre los individuos de esta población). Entre medias de estos extremos hay una serie de opciones entre las que seguramente se encuentre la más adecuada, pero para tomar la decisión habrá que tener en cuenta otros criterios.

Lo que está claro es que viajar en tractor no es una buena opción pues es al mismo tiempo más lento y más inseguro que viajar en un turismo de gama baja o incluso en un coche de caballos. Hay dos individuos que le *Pareto-dominan*.

En el diagrama vemos que no existe un medio de transporte que cumpla ambos requisitos al mismo tiempo mejor que ninguna solución del frente porque los puntos del espacio objetivo no son alcanzables desde el espacio de decisiones. Son puntos infactibles.

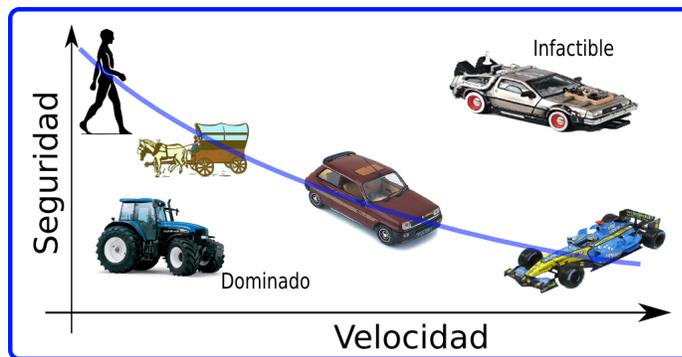
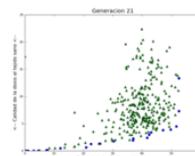
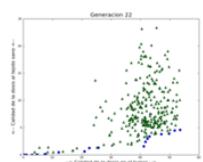


Figura 1.11: Construcción de un frente Pareto de medios de transporte

Pareto nos da unas normas simples para jerarquizar una población en problemas multiobjetivo identificando el elitismo y asignando a cada individuo su probabilidad de supervivencia en función de lo útil que puede ser a la sociedad.





CAPÍTULO 2

Lucha contra el cáncer

2.1. El cáncer como proceso evolutivo

Hasta ahora hemos estado estudiando los mecanismos de la evolución matemáticamente o incluso sociológicamente pero hemos dejado un poco de lado los aspectos puramente biológicos.

El mecanismo básico necesario para la evolución es la autorreplicación de los individuos y la mutación.

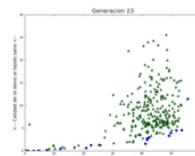
Esta autorreplicación corre a cargo del ADN y no sólo afecta a la replicación de individuos sino que, a una escala más pequeña, afecta a cada órgano de un mismo individuo por separado pasando dicho órgano a conformar la población completa y cada célula a jugar el papel de un individuo.

Dentro de esta concepción, las células se replican y en ese proceso también se pueden producir mutaciones asociadas generalmente a agentes externos como diferentes tipos de radiación, productos químicos o agentes infecciosos. Cuando son afectados determinados genes especialmente sensibles (llamados *protooncogenes*) la mutación suele afectar a los factores de crecimiento y reproducción o a los mecanismos de destrucción (*apoptosis*) de células enfermas y tiende a desencadenar colapsos en la población en forma de tumores de tejido canceroso [Mar06, BD09] como se muestra en la figura 2.1.

Para combatir estos problemas podemos atacar a las células cancerosas o a sus mecanismos de replicación.

2.2. Principales tipos de tratamiento

Podríamos clasificar los tratamientos más comunes para controlar tumores oncológicos en tres grandes bloques:



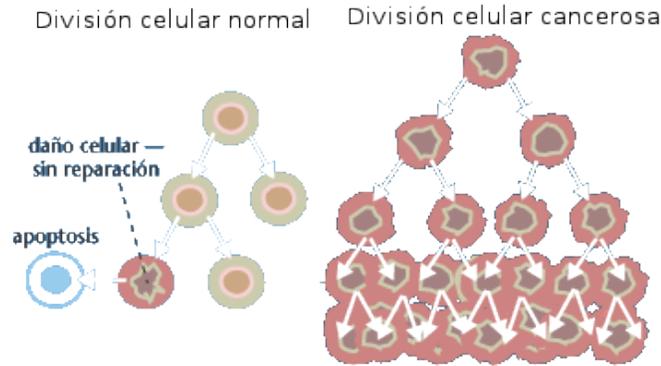


Figura 2.1: Las células cancerosas producen colapsos en la población evitando la apoptosis o disparando sus ritmos de replicación.

- **La cirugía** consiste sencillamente en abrir al paciente en un quirófano y extraer el tumor.
- **La quimioterapia** consiste en la administración de fármacos que ataquen al tumor.
- **La radioterapia** consiste en aplicar al tumor una dosis suficiente de radiación ionizante que dañe las células cancerosas con el objetivo de controlar el tumor matando estas células o al menos evitando que se reproduzcan.

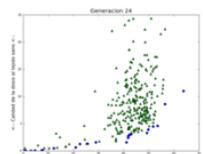
2.2.1. Radioterapia convencional

La radioterapia convencional utiliza para administrar la dosis fuentes externas de fotones o electrones. Uno de los principales problemas de esta técnica, que deriva de la naturaleza de la radiación utilizada, es la administración de una gran cantidad de dosis al paciente en tejidos sanos que según algunos estudios puede causar tumores adicionales inducidos en hasta un 2% de los casos.

Para tratar de minimizar esos daños a tejidos sanos (inevitables en radioterapia convencional), el primer paso es aplicar técnicas estereotácticas (ver figura 2.2) que consisten básicamente en la administración de la dosis desde múltiples ángulos con isocentro en el tumor de forma que la dosis se “conforme” haciéndose máxima en el tumor y mínima en los tejidos sanos.

Aquí es donde comienzan a definirse nuestros objetivos. Ya tenemos un problema de optimización en el que el valor a maximizar es la dosis en el tumor. Además se trata de un problema multiobjetivo porque al mismo tiempo queremos minimizar la dosis en tejidos sanos.

Con la radioterapia convencional con fotones o electrones es muy complicado este proceso de conformación porque el máximo de energía depositada a lo largo



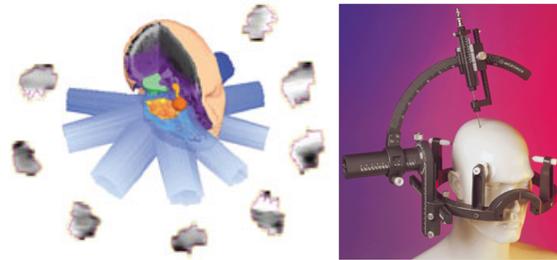


Figura 2.2: Conformación estereotáctica de la dosis

de la trayectoria está a pocos centímetros de la superficie de la piel, como puede verse en las figuras 2.3 y 2.6.

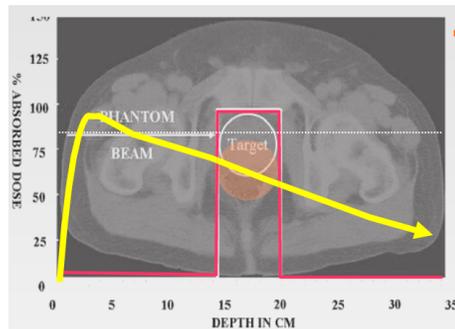


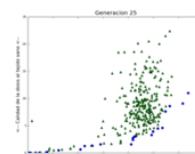
Figura 2.3: La deposición de energía con la profundidad en radioterapia convencional no puede evitar depositar dosis adicional de entrada y salida en tejido sano

Adicionalmente, en tumores poco profundos se depositaría energía a mayor profundidad del tumor. Es la llamada dosis de salida.

Este efecto puede ser poco importante cuando el tejido que rodea al tumor es grasa o piel, donde suelen producirse quemaduras que, si bien no son de gravedad, sí que pueden ser una molestia importante para el paciente.

2.2.2. Braquiterapia

Un intento distinto de minimizar la radiación a tejido sano es sustituir los haces externos por medicamentos marcados con un emisor de radiación que son introducidos en el paciente lo más cerca posible de la región tumoral. En la figura 2.4 puede verse en el cuadro inferior izquierdo los puntos donde se han implantado los emisores de radiación y las curvas de isodosis resultantes.



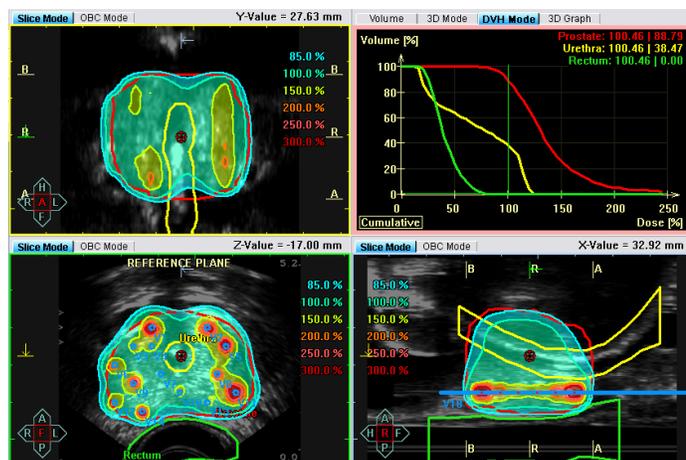


Figura 2.4: Software planificador de tratamiento para braquiterapia

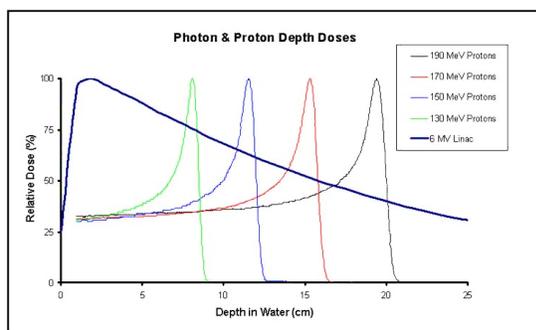
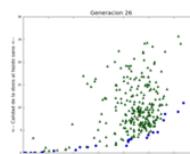


Figura 2.5: Dosis frente a profundidad para protones a diferentes energías comparados con fotones.

2.2.3. Hadronterapia

Otra forma de mejorar la conformación de la dosis es utilizar partículas más pesadas (generalmente protones o iones de carbono) que se frenan en el medio (ver 3.2.4) depositando la mayor parte de la dosis al final de su recorrido en el denominado “pico de Bragg”.

Como se puede ver en la figura 2.6, la naturaleza de las curvas de deposición de energía con la profundidad para protones ayuda a disminuir las dosis de entrada y salida mejorando con ello la conformidad de la dosis, es decir, la maximización de la dosis en el tumor y minimizando la dosis en tejidos sanos (ver figura 2.7). Nótese que en la figura 2.6 no se muestra para protones un único pico de Bragg, sino la superposición de varios picos con diferentes energías de entrada (como los que se observan en la figura 2.5) hasta conformar una región



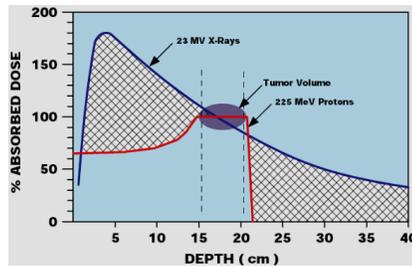


Figura 2.6: Curvas de deposición de energía de protones frente a fotones.

de dosis constante a la altura el tumor.

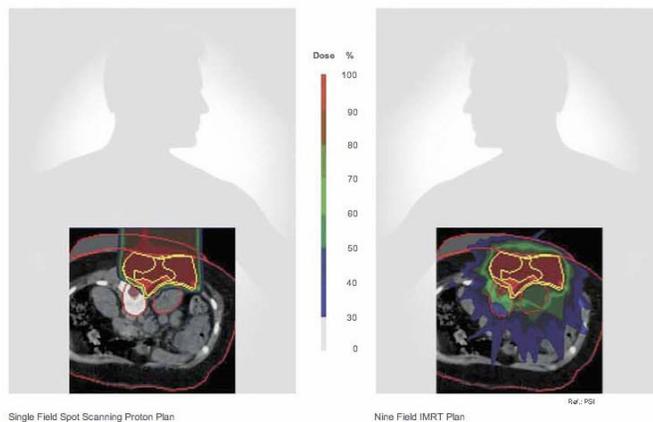


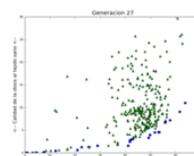
Figura 2.7: Conformación de la dosis con protones frente a radioterapia convencional.

Además de la forma de las curvas de deposición, la hadronterapia con iones pesados tiene otras ventajas, como su utilidad frente a tumores radioresistentes.

El daño producido a las células cancerosas puede ser por impacto directo o indirecto (ver figura 2.8). En el daño indirecto media la generación de radicales libres del agua y tiene un peso específico mucho mayor especialmente en el caso de la radioterapia con fotones o electrones. En tumores hipóxicos disminuye en gran medida la cantidad de oxígeno y por tanto este efecto disminuye. Cuando se trata de radioterapia con partículas más pesadas (protones o iones de carbono) cobra mayor importancia el daño directo y eso lo hace útil paa el tratamiento de tumores hipóxicos o radioresistentes.

2.3. Planificación de tratamiento

Ya hemos adelantado que el objetivo en la planificación de tratamiento es maximizar la dosis en el tejido tumoral y minimizarla en tejido sano. Esa des-



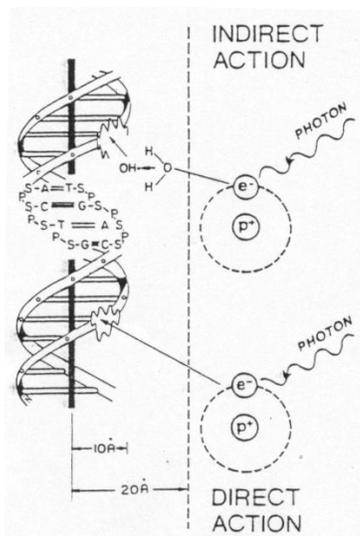


Figura 2.8: Daño directo e indirecto

cripción ha de ser mejorada para tener en cuenta algunas circunstancias:

- Por un lado, no sólo nos interesa la dosis total administrada a tejido sano o tumoral, debemos considerar la “calidad” de esa dosis, lo que implica fijarnos en la dosis mínima que deberíamos dar a cada punto del tejido tumoral y la máxima que no debemos superar en tejidos sanos.

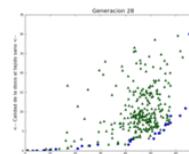
Para estimar ese “factor de calidad” se construyen unos histogramas acumulados de porcentaje de tejido frente a dosis como los que se ven en el cuadro superior derecho la figura 2.4, en ese caso aplicados a braquiterapia. La idea es maximizar el área de la curva correspondiente al tumor y minimizar las correspondientes a los tejidos sanos, lo que es una aproximación bastante mejor al problema.

- Por otro lado, en función del tipo de tejido sano, protegerlo puede ser más o menos importante y hay órganos más o menos sensibles a la radiación. En la figura 2.9 se puede ver una tabla de sensibilidades efectivas de diferentes tejidos a la radiación.

2.3.1. Calidad de la dosis: histogramas acumulados

A la hora de cuantificar esto nos damos cuenta de que utilizar la dosis total en el tumor y la dosis total en el tejido sano como parámetros a optimizar no es adecuada.

Lo que se suele utilizar son histogramas acumulados de dosis por porcentaje de volumen como el de la figura 2.10.



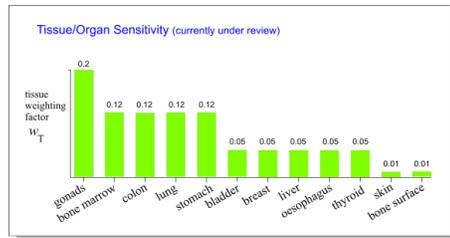


Figura 2.9: Sensibilidades efectivas de diferentes tejidos

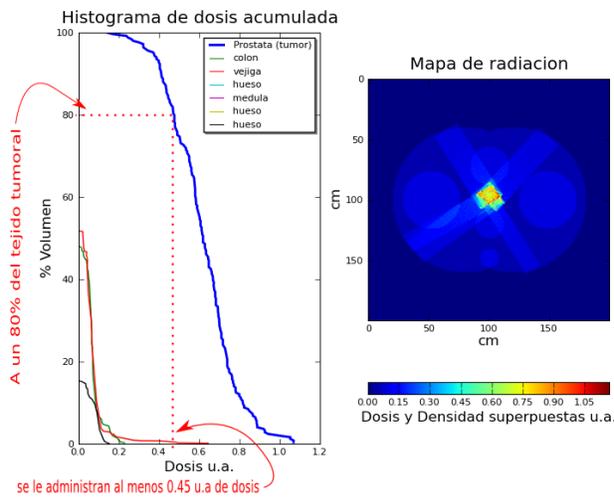


Figura 2.10: Histograma acumulado de dosis por porcentaje de volumen

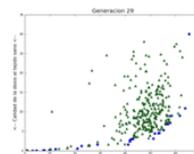
Esos diagramas proporcionan una idea visual del porcentaje de tumor que recibe una cierta dosis mínima o de órgano que recibe una cierta dosis máxima y nos permitirán, utilizando las áreas bajo dichas curvas, plantear una buena estimación de la calidad de la dosis como valor a optimizar.

2.3.2. Definición de volúmenes

Un requisito para hacer realista la planificación de tratamiento es definir correctamente los siguientes volúmenes[E. 05]:

GTV del inglés *Gross Tumour Volume* es la región sensiblemente afectada por el tumor.

CTV *Clinical Target Volume* es la región que se estima debería ser tratada. Incluye al GTV y un entorno que se estima que podría estar afectado aunque no se aprecie sensiblemente en la imagen o en la exploración.



ITV *Internal Target Volume* es una nueva ampliación de la CTV que tiene en cuenta las posibles variaciones en tamaño y posición de la región tumoral debido al movimiento de los órganos internos del paciente.

PTV *Planning Target Volume* es una nueva ampliación de la ITV para tener en cuenta las posibles inexactitudes en el propio tratamiento, sea por el posicionamiento del paciente o por la precisión de la máquina.

OAR *Organ At Risk* serán las regiones donde se debe tener especial precaución con la administración de dosis. Suelen ser órganos adyacentes al tumor o especialmente sensibles a la radiación.

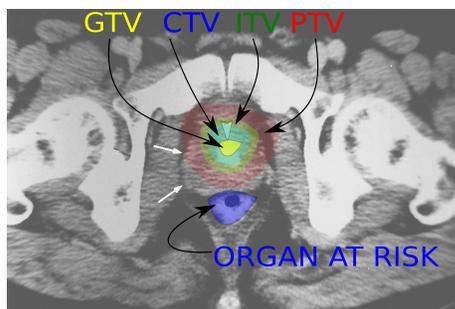
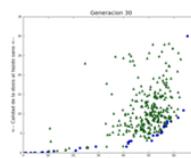


Figura 2.11: Identificación de volúmenes

Aunque en etapas posteriores convendría afinar en este sentido, de momento voy a quedarme sólo para mis estudios con una única región para el tumor, el *PTV*, y sí delimitaré los órganos en riesgo.



CAPÍTULO 3

Construcción del planificador

A continuación voy a construir un algoritmo evolutivo que, a partir de un mapa de paciente con las zonas tumorales y de tejido sano definidas, decida con cuántos campos, con qué energías e intensidades y desde qué ángulos se debería tratar al paciente.

3.1. Herramientas

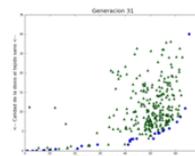
En primer lugar, decir que existen múltiples paquetes de software con algoritmos genéticos ya desarrollados con los que, especificando adecuadamente las funciones de evaluación y operadores adecuados, podemos optimizar cualquier problema.

No obstante, he decidido construir mi propio algoritmo desde cero por dos motivos. En primer lugar porque éste es un trabajo académico y aprender a construir y utilizar estos algoritmos tiene un valor en sí mismo. Además, los algoritmos genéticos son suficientemente sencillos como para que merezca la pena escribirlos desde cero optimizándolos para nuestro problema en todos los sentidos.

3.1.1. Python

Para implementar mi algoritmo he decidido utilizar *Python*[\[A108\]](#) por varias razones:

- Es un lenguaje multiplataforma que puedo desarrollar en máquinas Linux y dárselo al usuario de plataforma Windows® sin modificar el código.
- Es multiparadigma. Me permite utilizar orientación a objetos, que es la forma natural de construir algoritmos evolutivos.



- Es interpretado, lo que permite utilizar técnicas de prototipado rápido que, junto con la consola interactiva de *Python*, me van a permitir explorar el espacio de decisiones sobre la marcha de un modo sencillo.
- Está muy orientado a listas y maneja con comodidad estructuras complejas muy adecuadas para trabajar con evolutivos.
- Existen librerías especializadas para trabajo con matrices, como *Numpy*, que proporcionan eficiencia comparable o incluso superior a Matlab.
- Permite “wrappear” fácilmente programas escritos en *C++* o *fortran* que se encarguen del trabajo pesado (básicamente las funciones de evaluación).
- Es fácilmente paralelizable sin la necesidad de grandes conocimientos previos.
- Existen gran cantidad de librerías. Por ejemplo, he utilizado *Matplotlib*[\[DMEJ09\]](#) para construir una interfaz gráfica con la que explorar el espacio de decisiones y los frentes Pareto.
- Y finalmente, lo he elegido porque es un lenguaje intuitivo y moderno con el que me siento cómodo.

3.1.2. Paciente voxelizado

Voy a representar al paciente como un mapa voxelizado de 200×200 celdas, lo que me daría vóxeles del orden de $2mm$ de arista. Por simplicidad y velocidad de cálculo en estas primeras fases del desarrollo comenzaré trabajando con secciones bidimensionales, aunque dejaré el código preparado para trabajar con 3 dimensiones en el momento que sea necesario.

Estos mapas constituirán mi *tipo abstracto de datos* básico con sus operadores geométricos adecuados para asignar los voxeles a coordenadas, asignarles valores y otras funciones menores pero necesarias.

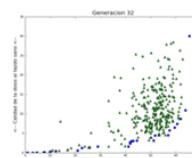
Mapa de densidades

Llamo así al mapa que hará las veces de imagen anatómica segmentada, es decir, una imagen anatómica donde están identificados los tumores así como los diferentes tipos de tejido.

Para definir la geometría del paciente usaré secciones circulares dibujando una aproximación razonable a un mapa de próstata con algunos órganos identificados como el colon, la vejiga, los huesos y la médula. La aproximación puede verse en la figura [3.1](#)

Mapa de radiación

Por otro lado, necesitaré otro mapa para almacenar los valores de dosis depositada en cada voxel del paciente.



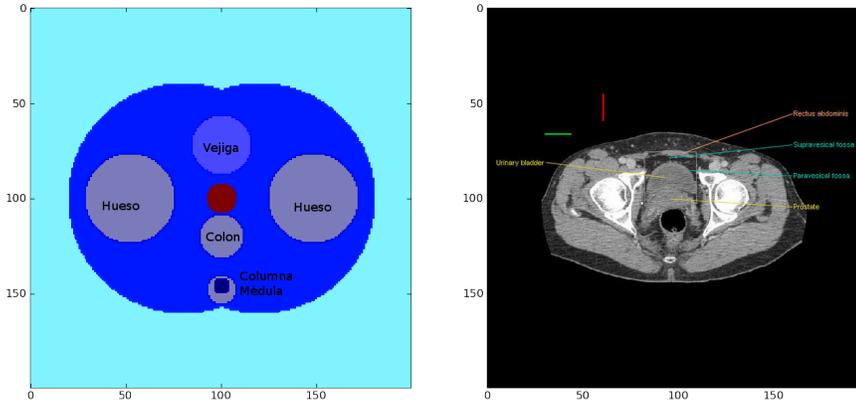


Figura 3.1: Aproximación con geometrías simples a un corte horizontal a la altura de la próstata.

En la figura 3.2 se ven ambos mapas, el de densidades y el de radiación, juntos.

Superponiendo ambos tendremos una visión de las zonas afectadas por el tratamiento.

3.2. El algoritmo evolutivo

Veamos ahora cómo funciona el algoritmo genético que optimize tratamientos en radioterapia.

3.2.1. Individuo

El papel de individuo en este caso lo jugará un tratamiento completo, que implica número de campos administrados y la intensidad relativa, ancho del campo, ángulo de disparo y energía de cada uno de ellos.

Es decir, que para un tratamiento de N campos tendremos un genoma de $4 \times N$ genes, lo que se representará como un vector del mapa de decisiones de dimensión variable.

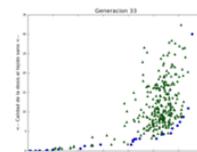
Campos Entre 1 y 6 campos de los cuales cada uno tendrá:

Ángulos 100 posibilidades en los 360 grados

Energía 10 valores posibles entre 180 y 210 MeV

Ancho El ancho del haz tiene 10 posibles opciones entre 0,5 y 5 cm

Tiempo Entre 1 y 10 s de radiación (10 opciones)



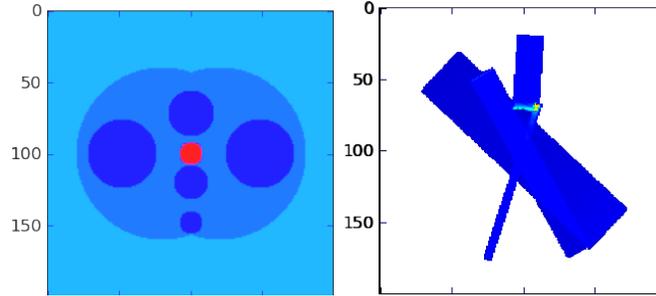


Figura 3.2: Paciente voxelizado: a la izquierda el mapa anatómico o mapa de densidades y a la derecha el mapa de radiación de un hipotético tratamiento (aleatorio) con cuatro campos.

3.2.2. Mutación

Mis operadores de mutación tomarán un individuo y seguirán el siguiente esquema:

- Decide si modifica número de campos o un atributo:

número de campos Elimina o añade un nuevo campo aleatorio.

atributo Elige un campo y un atributo de ese campo para modificarlo aleatoriamente.

$$I^1(c_1^1(\phi_1^1, E_1^1, a_1^1, t_1^1), \underbrace{c_2^1(\phi_2^1, \overset{-6 \text{ MeV}}{E_2^1}, a_2^1, t_2^1), \dots}_{\text{...}}) \quad (3.1)$$

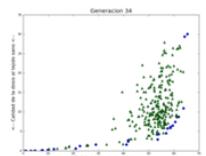
3.2.3. Apareamiento

Definiré dos tipos de apareamiento:

Barajado: mezcla aleatoriamente los campos de los padres y genera un hijo con el mismo número de campos que uno de los padres y otro hijo con el número de campos del otro padre.

$$\left. \begin{array}{l} P^1(c_1^1, c_2^1, c_3^1, c_4^1) \\ P^2(c_1^2, c_2^2, c_3^2, c_4^2, c_5^2, c_6^2) \end{array} \right\} \rightarrow \left\{ \begin{array}{l} H^1(c_3^1, c_5^2, c_2^1, c_4^1) \\ H^2(c_6^2, c_1^1, c_3^2, c_1^1, c_4^2, c_2^2) \end{array} \right. \quad (3.2)$$

Pesado: hace una media ponderada de los campos de los padres ordenados por ángulo para generar un hijo y otra media con el factor de ponderación invertido para generar un segundo hijo.



3.2.4. La función de evaluación

El papel de la función de evaluación en mi algoritmo evolutivo va a implicar el cálculo de la dosis depositada en tejido sano y tejido tumoral de mi paciente.

Esta es una tarea que normalmente se encomienda a un algoritmo tipo *montecarlo* (típicamente basados en *Geant4* o *Penelope*) o a alguna simplificación de los mismos (por ejemplo *DPM*), pero de momento he decidido utilizar una aproximación analítica dejando, eso sí, el código preparado para enlazar programas externos en un futuro.

Cálculo de dosis

Para hacer un cálculo rápido de la dosis depositada en el paciente voy a utilizar la aproximación analítica de Bortfeld y Schlegel[BS96] que es una expresión mucho más sencilla que la ecuación de Bethe-Bloch.

Esta simplificación funciona bien para cualquier medio y para partículas de masa entre uno (protones) y doce (iones de carbono).

$$E(d) = \left(\frac{\alpha E_0^p - d}{\alpha} \right)^{\frac{1}{p}} \quad (3.3)$$

donde

$\alpha = 1,9 \cdot 10^{-3}$ para protones en agua (ICRU 1993)

$p = 1,8$ para protones de entre 10 y 200 MeV

E_0 en MeV

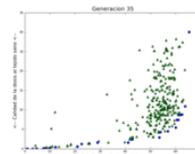
d en cm

Derivando esa curva obtendré el poder de frenado que será directamente proporcional a la dosis depositada a través de la densidad del medio:

$$D(d) = -\rho^{-1} \frac{\partial E}{\partial d} \quad (3.4)$$

Para calcular la dosis, recorreré el mapa voxelizado de mi paciente derivando numéricamente para obtener la dosis depositada en cada uno de los voxeles por un sencillo método de Euler de paso lo bastante fino (diez pasos por longitud de voxel) como para evitar el pixelado.

Trazando así la energía depositada con la profundidad reconstruyo el pico de Bragg. En la figura 3.3 he superpuesto una curva de deposición de energía para protones de 180 MeV en agua calculada por mí con este método sobre un cálculo realizado con *SRIM* (<http://www.srim.org/>).



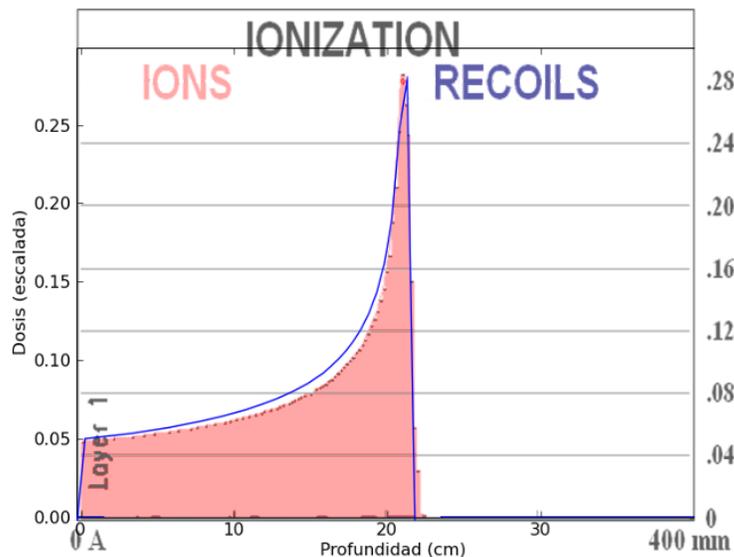


Figura 3.3: Dosis frente a profundidad para protones de 180 MeV en agua según la aproximación utilizada en mi código (azul) y con *SRIM* (rojo).

Calidad de la dosis

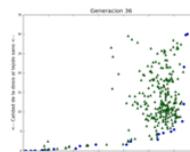
Una vez hecho el cálculo de la dosis, debo estimar cómo de buena es ésta en cuanto a su conformidad en el tumor, lo que llamaré “calidad de la dosis”.

Para eso suelen construirse [TH08, Bal06] histogramas acumulados, como el mostrado en el cuadro superior derecho de la figura 2.4, sobre los que se identifican parámetros a optimizar más o menos complejos.

En mi caso, construiré un histograma para cada órgano por separado y las áreas bajo dichas curvas me darán la calidad de la dosis en el tumor (a maximizar) y fuera de él (a minimizar).

Dado que estamos tratando un problema multiobjetivo podríamos fácilmente minimizar la curva correspondiente a cada órgano por separado, pero por simplicidad vamos a asignar un cierto peso a cada órgano (pesos tomados de las sensibilidades efectivas que pueden verse en la figura 2.9) para utilizar un único parámetro a optimizar para tejido sano, limitando así las dimensiones del frente Pareto.

En la figura 3.4 vemos un ejemplo de tratamiento en el que se muestran los mapas de radiación y densidades superpuestos, así como los histogramas acumulados para los diferentes órganos. Puede verse claramente, en el mapa de radiación, cómo el campo aplicado toca el colon (y más sutilmente roza la columna vertebral) en su camino hacia la próstata y cómo eso se refleja en el



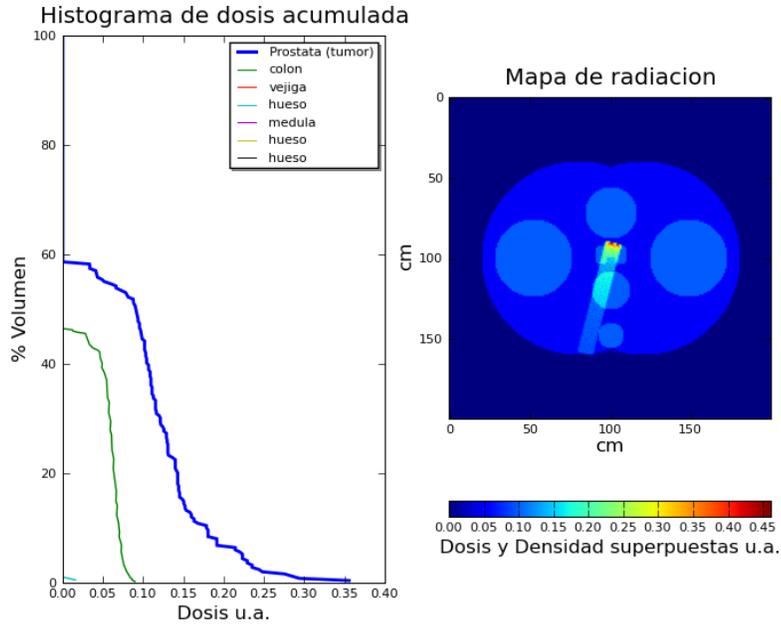


Figura 3.4: Ejemplo de tratamiento posible para un cierto mapa de densidades.

histograma acumulado.

Peso estadístico del individuo

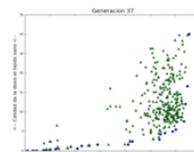
Una vez determinados estos dos valores, construiremos con ellos el mapa de objetivos para identificar al frente Pareto. El peso estadístico de cada individuo, que determinará sus probabilidades de supervivencia y apareamiento, lo tomaré directamente proporcional al número de individuos pareto-dominados por él.

Adicionalmente, incluiré unos factores de penalización para los individuos que estén demasiado cerca de otros. Con esto pretendo evitar la formación de clusters cuando se juntan muchos individuos parecidos, ya que esta dinámica hace que dichas regiones tengan demasiado peso estadístico en la población originando colapsos en la convergencia.

3.2.5. Elitismo

Consideraré “elitismo” (individuos que pasan automáticamente a la siguiente generación) al frente Pareto y algunos individuos más, concretamente todos los dominados por no más de dos individuos.

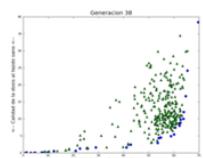
Con el elitismo garantizamos que la optimalidad de la población nunca “retroceda” con el paso de las generaciones.



3.2.6. Diagrama de flujo

En líneas generales, el algoritmo trabajará con el esquema resumido en la figura 3.5.

1. Se genera una población aleatoria de 400 posibles tratamientos.
2. Se evalúa cada tratamiento.
 - a) Se genera el mapa de radiación.
 - b) Se identifica la radiación por órganos con el mapa anatómico.
 - c) Se construyen los histogramas acumulados.
 - d) Se integran las curvas para tejido sano (pesada) y tumoral.
3. Se asigna un peso estadístico a cada individuo mediante criterios de dominancia Pareto.
4. Se genera una nueva población.
 - a) Se identifica y preserva el elitismo menos dominado
 - b) Se aparean individuos elegidos según su peso estadístico
 - c) Se mutan individuos según su peso estadístico
5. Se vuelve al punto 2.



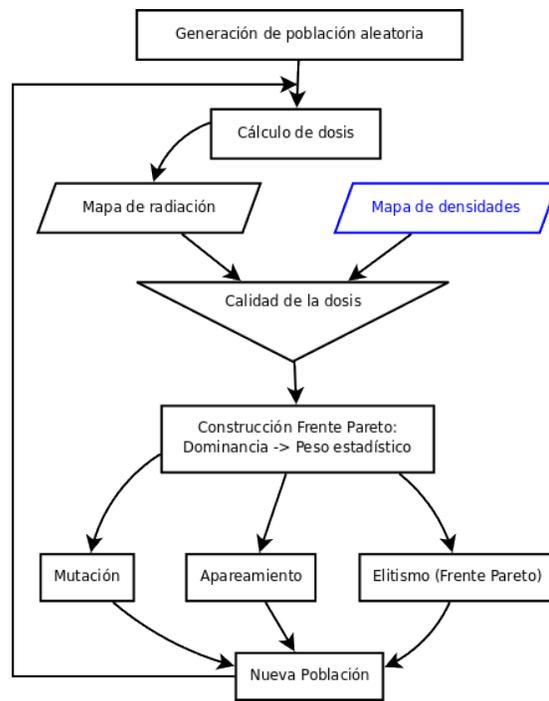
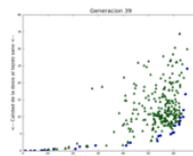
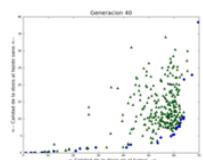


Figura 3.5: Diagrama de flujo resumido de mi planificador





CAPÍTULO 4

Resultados y conclusiones

4.1. Resultados

Con una población de 400 individuos y dejando evolucionar al sistema durante 100 generaciones obtengo resultados razonables.

4.1.1. Evolución de la población

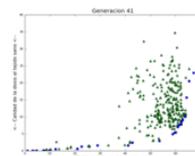
Al principio de la evolución, con una distribución aleatoria aunque guiada por la geometría isocéntrica del tumor, vemos muchos individuos que no aciertan apenas a tocar el tumor (pegados al eje vertical en la figura 4.1).

Tras sólo cinco generaciones (figura 4.2) ya casi todas las soluciones aciertan al tumor en mayor o menor medida y se aprecia un desplazamiento de la población hacia la derecha.

Si nos vamos ya hasta la décima generación (figura 4.3 izquierda), comenzamos a ver una población bastante aglutinada junto al frente Pareto y algunos individuos del frente destacados con altas dosis tanto en tumor como en tejido sano. Diez generaciones después (figura 4.3 derecha) ya no vemos individuos tan destacados y se empieza a vislumbrar al grueso de la población tendiendo hacia un codo en el frente Pareto desde el cual para mejorar en un objetivo hay que empeorar sustancialmente en el otro.

Cuando nos vamos ya a la generación cincuenta (figura 4.4) nos vamos dando cuenta de que la población es incapaz de evolucionar mejorando la dosis en el tumor sin aumentarla sustancialmente en tejidos sanos. Llegados a este punto, los progresos son mucho menos apreciables cualitativamente, pero siguen apareciendo pequeñas mejoras.

Ya en la generación cien (figura 4.5) vemos que el frente ha avanzado un poco, pero son cambios mucho menores. Esta fase de la evolución está ya guiada por



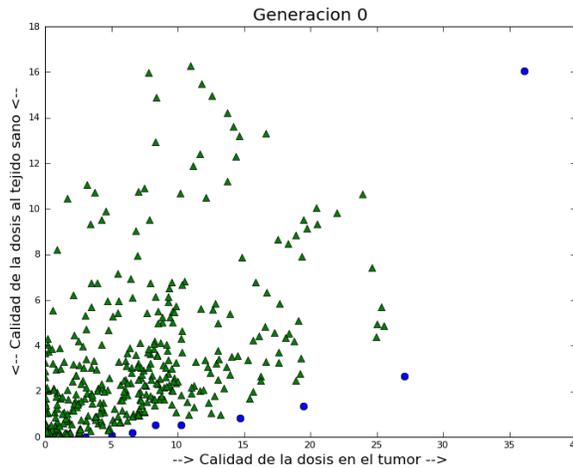


Figura 4.1: Espacio objetivo en la primera generación.

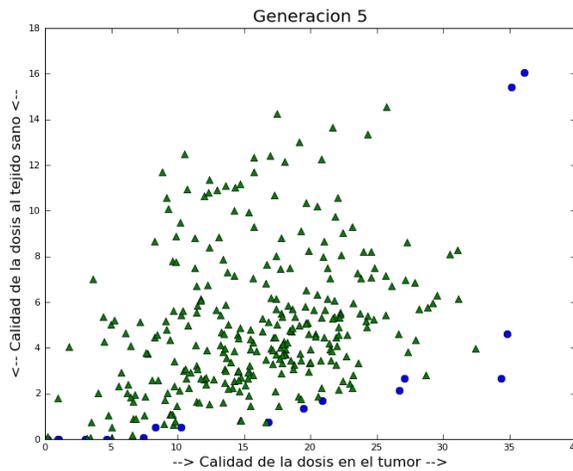
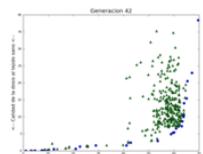


Figura 4.2: Espacio objetivo en la quinta generación.

mutaciones porque los apareamientos, que provocan una evolución mucho más rápida, han dejado de ser efectivos para explorar el espacio de decisiones y la mutación es un proceso más lento.

He probado a dejar evolucionar la población hasta la generación 500 (figura 4.6) pero no se observa un gran avance en el frente Pareto, por lo que parece que unas 100 generaciones son suficientes para garantizar una convergencia



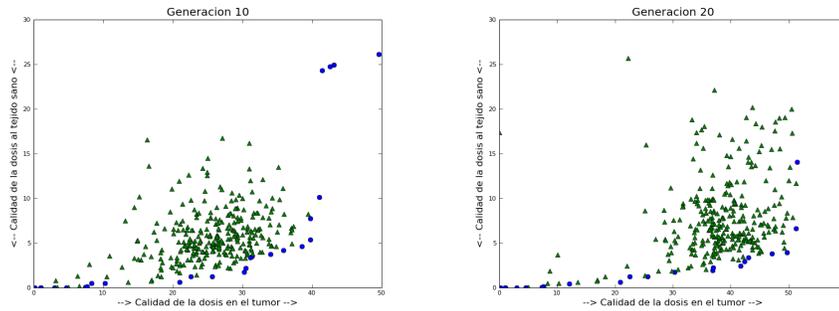


Figura 4.3: Espacio objetivo tras 10 y 20 generaciones.

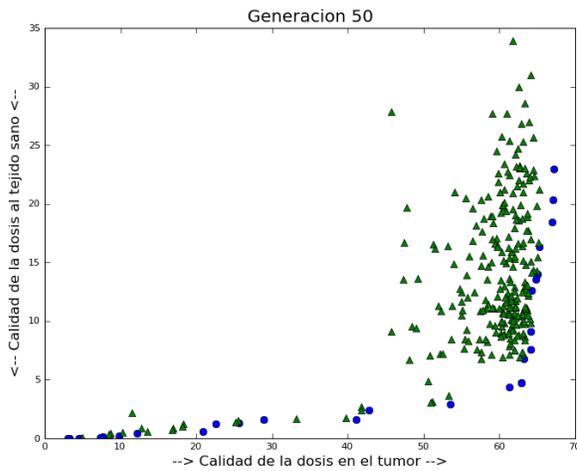


Figura 4.4: Espacio objetivo tras 50 generaciones.

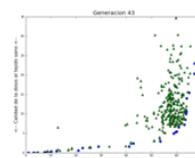
razonable.

En los pies de página de este trabajo puede verse de forma cualitativa el espacio objetivo de la generación n donde n se corresponde con el número de página.

4.1.2. Soluciones del frente Pareto

Veamos ahora de qué forma son las soluciones que he encontrado en el frente Pareto.

Si miramos soluciones en el extremo izquierdo del frente (figura 4.7) vemos que no son soluciones nada razonables, ya que administran muy poca dosis a los órganos de riesgo pero ni siquiera logran cubrir el tumor completo con una



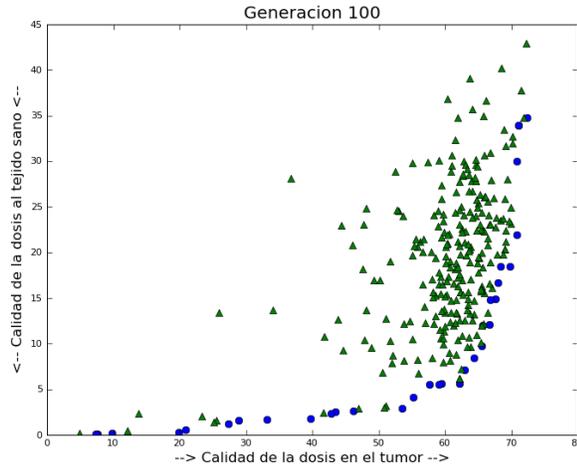


Figura 4.5: Espacio objetivo tras 100 generaciones.

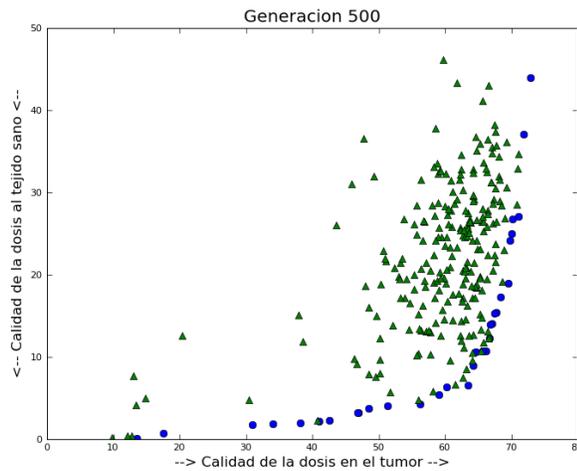
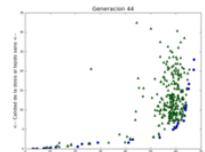


Figura 4.6: Espacio objetivo tras 500 generaciones

dosis mínima.

Por otro lado, si miramos al extremo superior del frente (figura 4.8) encontraremos soluciones que dan muy buena dosis al tumor pero a costa de un exceso de dosis en órganos sanos.

Para encontrar los individuos más razonables debemos irnos cerca de ese codo donde la curvatura del frente es máxima (figura 4.9). Sin duda esas soluciones



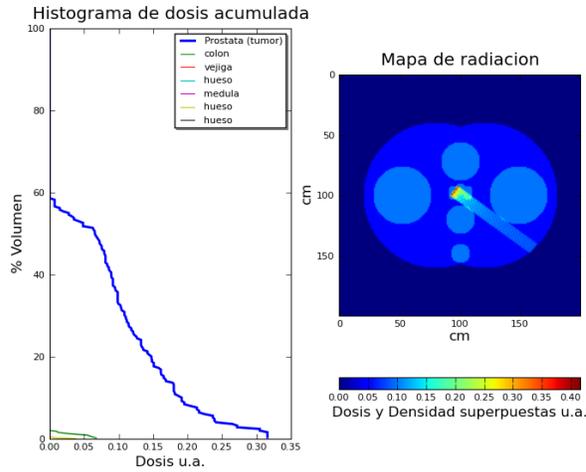


Figura 4.7: Individuo en el extremo izquierdo del frente Pareto tras 100 generaciones.

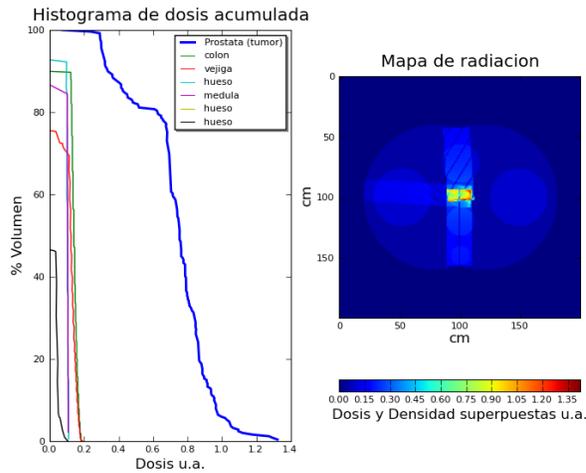
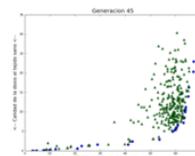


Figura 4.8: Individuo en el extremo superior del frente Pareto tras 100 generaciones.

son mucho más adecuadas y sería entre las que un radiólogo experimentado decidiría.

Aun así, cabe pensar que si mostramos estos resultados, diferentes médicos se decidirían por diferentes tratamientos. Seguramente todos estarían muy próximos dentro del frente Pareto, pero a priori no tenemos argumentos objetivos para elegir entre uno u otro tratamiento dentro del frente.



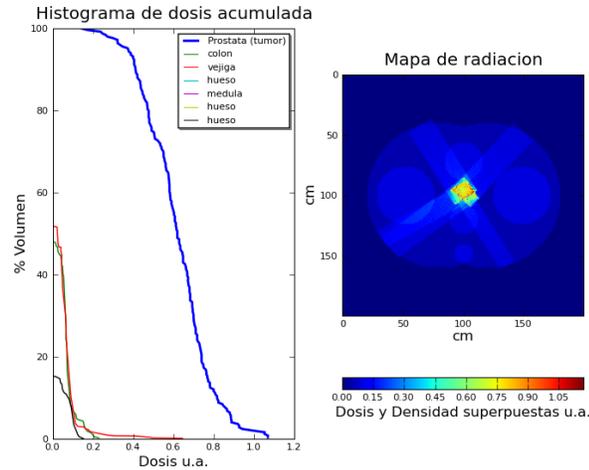


Figura 4.9: Individuo en torno al codo de máxima curvatura del frente Pareto tras 100 generaciones.

4.2. Conclusiones

El objetivo de este trabajo era llegar a tener un algoritmo evolutivo multi-objetivo capaz de optimizar problemas de planificación de tratamiento en radioterapia con geometrías simples.

El algoritmo llega en cuestión de horas a plantear tratamientos razonables. No es rápido pero tampoco he trabajado aún en su optimización y hay dos caminos sencillos que llevarían a una mejora inmediata e importante en el rendimiento:

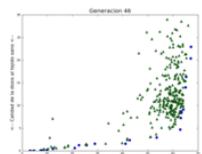
- Compilación del código: enlazado de funciones computacionalmente costosas con *fortran* o *C*.
- Paralelización del código.

Con esos dos pasos, en los que ya tenemos cierta experiencia, el algoritmo podría funcionar en tiempos razonables por debajo de la hora.

A vista de los resultados, el uso de protones disminuye mucho la dosis de entrada y salida por lo que la utilización de múltiples ángulos y su elección precisa no tiene tanta trascendencia como podría tenerla con fotones o electrones.

Si bien según esto la hadronterapia no es la técnica para la que este tipo de planificación puede ser más útil, la función de evaluación, que es donde se hace el cálculo de dosis, puede ser fácilmente convertido a radioterapia convencional y con un poco más de trabajo a braquiterapia, donde algoritmos similares ya se están utilizando en sistemas comerciales [MDN99, Bal06].

Además soy consciente de que las simplificaciones consideradas para el cálculo de dosis son muy grandes. Existe software libre especializado para estas tareas



basado en *Penelope* o *Geant4* que habría que utilizar para obtener cálculos más precisos.

Uno de los efectos que no he tenido en cuenta en absoluto y que sin duda tendría bastante importancia al hacer planificación es el straggling tanto espacial (figura 4.10) como en energías.

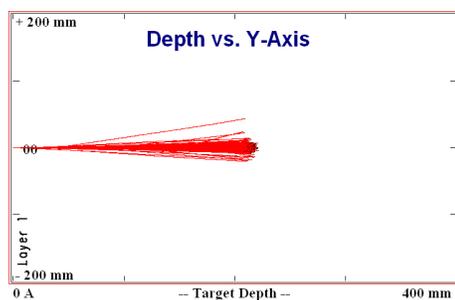


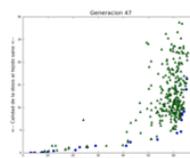
Figura 4.10: Straggling lateral para protones de 180 MeV en agua calculado por *SRIM*

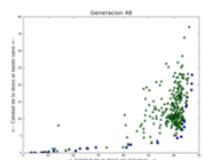
4.3. Líneas futuras de trabajo

Lo que queda por hacer con este código es optimizarlo para obtener tiempos de cálculo razonables, afinar los cálculos de dosimetría, bien integrando herramientas basadas en *Geant4* o *Penelope*, o bien con nuestro propio montecarlo.

Queda pendiente adaptar el código a otras partículas para hacer estudios comparativos con protones, electrones, fotones, iones pesados. . . dejando incluso la decisión del tipo de partícula a utilizar al algoritmo.

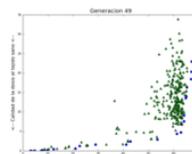
Otro punto en el que merecería la pena trabajar es en la integración de imagen médica real en los mapas anatómicos.



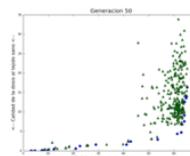


BIBLIOGRAFÍA

- [All08] Allen Downey, *Think python: An introduction to software design*, Green Tea Press, 2008. [31](#)
- [Bal06] Dimos Baltas, *A handbook for the optimization and optimization tools in swift version 3.0 (oncentra prostate)*, Medical Physics & Engineering Strahlenklinik - Klinikum Offenbach GmbH, Starkenburgring 66, 63069 Offenbach am Main Germany, 1.0 ed., Mayo 2006. [36](#), [46](#)
- [BD09] B. Brutovsky and D. Horvath, *Optimization aspects of carcinogenesis*, arXiv:0907.2004v2, Agosto 2009. [23](#)
- [BR04] Benoit Mandelbrot and Richard L Hudson, *The (mis)behavior of markets : a fractal view of risk, ruin, and reward*, New York: Basic Books, 2004. [19](#)
- [BS96] Bortfeld T. and Schlegel W., *An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams*, Physics in Medicine and Biology **41** (1996), 1331–1339. [35](#)
- [Cé06] César Fernández Ramírez, *Electromagnetic Production of Light Mesons*, Ph.D. thesis, Universidad Complutense de Madrid, 13 March 2006.
- [Dar59] Charles Darwin, *El origen de las especies*, 1998 ed., 1859. [9](#)
- [Daw] Richard Dawkins, *El relojero ciego*, <http://www.youtube.com/watch?v=dFUHxFu0zI4>. [9](#)
- [DMEJ09] Darren Dale, Michael Droettboom, Eric Firing, and John Hunter, *Matplotlib*, September 2009. [32](#)



- [E. 05] E. B. Podgorsak, *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students*, IAEA, 2005. 29
- [EJ03] Emile Aarts and Jan Karel Lenstra, *Local search in combinatorial optimization*, 2003.
- [Ily] Ilya Prigogine, *Tan sólo una ilusión*, <http://www.upv.es/labouz/rev/rev-2/prigo.htm>. 11
- [Iu.04] Iu. Iú. Tarasiévich, *Simulación matemática y computacional*, URSS, 2004.
- [Jac] Jacques Monod, *El azar y la necesidad*.
- [JDG⁺04] J. D. Lohn, D. S. Linden, G. S. Hornby, W. F. Kraus, A. Rodriguez, and S. Seufert, *Evolutionary design of an x-band antenna for nasa's space technology 5 mission*, 2004 IEEE Antenna and Propagation Society International Symposium and USNC/URSI National Radio Science Meeting, vol. 3, 2004, pp. 2313–2316. 12
- [Joh86] John T. Lyman et all, *Protocol for heavy charged-particle therapy beam dosimetry*, Tech. Report 16, American Institute of Physics, April 1986.
- [Jua08] Juan M. Parrondo, *Cifras y letras*, Investigación y ciencia (2008). 12, 15
- [Kal02] Kalyanmoy Deb, *Multi-objective optimization using evolutionary algorithms*, John Wiley & sons, LTD, 2002.
- [Lan00] Lance Chambers, *The practical handbook of genetic algorithms. applications*, Chapman & Hall/CRC, 2000.
- [Mar06] Eduardo Martínez, *El cáncer es un proceso evolucionario y ecológico*, Tendencias Científicas: <http://www.tendencias21.net>, Noviembre 2006. 23
- [MDN99] M. Lahanas, D. Baltas, and N. Zamboglou, *Anatomy-based three-dimensional dose optimization in brachytherapy using multiobjective genetic algorithms*, Medical Physics **26** (1999), 1904–1918. 46
- [MH09] Michael Schmidt and Hod Lipson, *Distilling free-form natural laws from experimental data*, Science **324** (2009), 81. 7
- [RDB] Ruth Chabay, David Scherer, and Bruce Sherwood, *The visual module of vpython*, <http://www.vpython.org/webdoc/visual/index.html>.
- [Shi03] Shikin Ie.V., *Introducción a la teoría de juegos*, URSS, 2003. 18
- [TH08] Thomas F. DeLaney and Hanne M. Kooy, *Proton and charged particle radiotherapy*, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 36



- [Wil06] William T. Chu, *Overview of Light Ion Beam Therapy*, Dose Reporting in Ion Beam Therapy (International Atomic Energy Agency, ed.), vol. IAEA-TECDOC-1560, 18 March 2006, pp. 5–29.
- [Zbi99] Zbigniew Michalewicz, *Genetic algorithms + data structures = evolution programs*, Springer, 1999.
- [ZIEM05] Zongwu Deng, Ilko Bald, Eugen Illenberger, and Michael A. Huels, *Beyond the Bragg Peak: Hyperthermal Heavy Ion Damage to DNA Components*, Physical Review Letters **95** (2005), 153201.

