



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE FÍSICA “LUIS RIVERA TERRAZAS”

**“MODELO DE TRATAMIENTO PARA TUMORES
EN PRESENCIA DE RADIACIÓN ”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS
(FÍSICA)**

PRESENTA:

DIEGO SALDAÑA ULLOA

ASESOR(ES):

**DR. OSCAR SOTOLONGO COSTA
DR. CARLOS PANDO LAMBRUSCHINI**

OCTUBRE 2017

Índice general

1. Introducción	2
1.1. El cáncer como enfermedad	3
1.1.1. Células cancerígenas y cáncer	3
1.1.2. Factores causantes de cáncer	4
1.1.3. Carcinogénesis	5
1.1.4. Tratamientos contra la enfermedad	6
1.1.5. Radioterapia Oncológica	6
1.2. El Modelo de Gompertz	7
1.2.1. Modelo de crecimiento tumoral	7
1.3. Modelo de Gompertz para el crecimiento tumoral	9
1.3.1. Modelo Generalizado de Dos Parámetros	10
1.3.2. Modelo Genérico	10
1.4. Resolución del modelo de Gompertz	11
1.5. Modelo de Gompertz y Radiación	14
1.5.1. Curvas de Supervivencia	14
1.5.2. Principio de Máxima Entropía y Supervivencia Celular	16
1.6. Presentación del Contenido	19
2. Modelo de Predicción Sobre la Proliferación y Muerte Celular Bajo una Dosis de Radiación	21
3. Minimización del Número de Células Cancerígenas	26
3.1. Optimización Matemática	26
3.2. Optimización del Problema	27
3.2.1. Condiciones de Kuhn-Tucker	29
3.2.2. Método de Nelder-Mead	31
3.2.3. Evolución Diferencial	33
4. Aplicación del Modelo de Tratamiento	35
4.1. Aplicación a cáncer de mama	35
4.1.1. Tratamiento con Radioterapia Actual	39

4.1.2. Tratamiento con Optimización de las Dosis	45
5. Conclusión	74
A. Obtención de la Fracción de Supervivencia Celular con Entropía de Tsallis	78
B. Obtención de la Fracción de Supervivencia Celular con Entropía de Boltzman-Gibbs	81
C. Métodos de Optimización	83
C.1. Teorema - Condiciones de Kuhn-Tucker	83
C.2. Método de Nelder Mead	85
C.3. Método de Evolución Diferencial	90
Bibliografía	93

Agradecimientos

Quiero agradecer a mis padres: Gabriela y Alejandro por su apoyo incondicional a lo largo de estos años, creer en mi y motivarme a seguir adelante. A mi abuelita Carmen por sus cuidados, atenciones y la preocupación mostrada desde que era pequeño. A mis compañeros del posgrado: Arturo, Alejandro, Diana, Montse y William por las numerosas charlas que tuvimos y el compañerismo que se ha dado durante este tiempo. A Amanda por su apoyo durante esta última etapa, su amistad y mostrarme una perspectiva diferente del mundo y las cosas.

Al Doctor Andrés Fraguela y el Doctor Óscar Sotolongo por sus enseñanzas y la dedicación que mostraron y que permitieron sacar este trabajo adelante.

Al Doctor Cesar Marquez y la Doctora Ana Lilia Gonzalez, miembros del comité de seguimiento de tesis, por el tiempo y esfuerzo dedicado a las correcciones pertinentes.

A los profesores del Instituto de Física por ser parte fundamental en mi formación así como el personal administrativo por el apoyo mostrado durante mi estancia.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología que, mediante el programa de becas de posgrado, permitieron continuar con mi formación.

Resumen

A lo largo de la historia se han documentado diversos avances sobre el entendimiento del cáncer. Estos avances provienen no solo de la medicina si no también de áreas como la fisiología, la física, la química y matemáticas. En el siglo pasado se inició el estudio formal acerca de cómo modelar el crecimiento de células cancerígenas desde la perspectiva matemática. Existen varios modelos que pretenden simular este aumento en el número de células tomando como datos iniciales ciertas características del tejido a estudiar. Dentro de esos modelos, el modelo de Gompertz se apunta como un candidato idóneo debido a su forma sigmoideal (se sabe que un tumor tiene un tamaño límite debido al consumo de los nutrientes de su entorno). De la misma forma, se han propuesto diferentes tratamientos para combatir la enfermedad y dentro de los cuales se puede enunciar a la radioterapia. La afectación de la radiación sobre las células puede modelarse mediante la fracción de supervivencia celular que nos indica el porcentaje de células que sobreviven o mueren tras un evento radiativo. Esta fracción de supervivencia celular puede obtenerse mediante un principio de máxima entropía con Boltzman-Gibbs (caso extensivo) y ha sido ampliamente usada por la comunidad científica desde el siglo pasado. En el presente trabajo combinamos el modelo de Gompertz con un nuevo término de la fracción de supervivencia celular (propuesta por O. Sotolongo et al) obtenida mediante un principio de máxima entropía con Tsallis (caso no extensivo) con el fin de llegar a una ecuación que modela el crecimiento/muerte celular a lo largo de los días de un tratamiento convencional de radioterapia (fraccionamiento estándar e hipofraccionamiento). Posteriormente se optimiza esta ecuación para encontrar las dosis óptimas teóricas tales que logran reducir el tamaño de un tumor (reducir el número de células cancerígenas). Para este caso se tomaron datos de dos tipos de cáncer de mama: carcinoma ductal invasivo (CDI) y carcinoma ductal in situ (CDIS). Las dosis obtenidas son muy cercanas a las dosis utilizadas por los médicos para ambos tipos de tumor. Adicionalmente se comprobó (analíticamente) que el hipofraccionamiento presenta mejores resultados que el fraccionamiento estándar.

Capítulo 1

Introducción

De entre todas las enfermedades que afectan al ser humano el cáncer es una de las que, históricamente, lo han aquejado por más tiempo. Su trayecto se remonta a los egipcios y se ha documentado a lo largo de muchas civilizaciones y épocas. El estudio formal de esta patología data del siglo XVIII donde se realizaron las primeras observaciones de muestras de tejido canceroso bajo el microscopio [25]. Desde ese tiempo y hasta la actualidad han habido grandes avances en investigación que van desde los tratamientos (que pueden ser paliativos) hasta la prevención.

De entre esos tratamientos la radioterapia es la que, después de la cirugía, ha tenido un trayecto más largo y ha presentado excelentes resultados para algunos tipos de tumor. Este tipo de tratamiento fue descubierto en el siglo pasado poco después de las noticias sobre la existencia de la radiación ionizante. Al hablar de aplicación de radiación sobre el área afectada por un tumor tenemos que hablar de un depósito de energía por unidad de masa (dosis de radiación). Esta dosis depositada, mediante un proceso de ionización, logrará provocar daños al ADN de las células tumorales de tal modo que, eventualmente, la acumulación de múltiples daños desencadenará un proceso de muerte celular.

Sin embargo las dosis de radiación administradas han sido fijadas de acuerdo a la evidencia y experiencia de los médicos a lo largo de los años. Empíricamente se ha encontrado que dosis bajas administradas durante un largo periodo de tiempo, reportan mejores resultados tomando en cuenta la reducción del tumor y el cuidado

del paciente. A pesar de esto no existe herramienta alguna que nos diga o confirme (teóricamente) que las dosis actualmente utilizadas son las idóneas o correctas.

Es por ello que el objetivo de este trabajo consiste en presentar esa herramienta y realizar un análisis sobre los resultados obtenidos (por lo menos a nivel teórico) tomando en cuenta las dosis utilizadas actualmente y también proponer unas dosis que serán consideradas óptimas ya que lograrán reducir el número de células cancerígenas. Dichas dosis óptimas serán resultado de una optimización matemática.

1.1. El cáncer como enfermedad

Como parte fundamental del desarrollo de la presente tesis, conviene saber algunas características fundamentales del problema que estamos enfrentando. Por ello en este capítulo describiremos los principios del proceso de inducción al cáncer, el cual inicia con la aparición de tumores malignos.

1.1.1. Células cancerígenas y cáncer

A lo largo de la existencia de un ser vivo, las células de su organismo siguen un ciclo ordenado de división y muerte celular. Este proceso de crecimiento es relativamente más rápido durante su juventud. Al llegar a la etapa adulta el organismo continúa con el proceso de división a fin de reparar células “viejas” o dañadas. El cáncer es una enfermedad donde las células del organismo comienzan un proceso de crecimiento descontrolado. Dicho crecimiento se debe a ciertos defectos de células que en lugar de sufrir el proceso de apoptosis, tienden a replicarse y nuevas células comienzan a desarrollarse.

Las células cancerígenas presentan características muy diferentes a las células sanas ya que continúan creciendo en número (sin morir), pueden llegar a formar masas de tejido anormal y persisten en su replicación aunque el agente externo que lo provocó haya desaparecido. De igual modo, las células cancerosas pueden transportarse por el organismo teniendo la capacidad de “contagiar” otros tejidos y diseminar la enfermedad. Una célula sana se convierte en célula cancerígena cuando ocurre una

alteración en su ADN, interviniendo de manera directa en el proceso de replicación celular (crecimiento anormal y descontrolado). Si una célula con el ADN alterado se replica, dará lugar a copias idénticas con el ADN alterado. Este crecimiento anormal puede llevar a la formación de tumores si el número de células cancerígenas es completamente grande. Cabe destacar que no todos los tumores son malignos, existen algunos considerados benignos. Los tumores benignos pueden ocasionar problemas dentro del área en que se desarrollan sin embargo no podrán diseminar la enfermedad (metástasis). El cáncer como enfermedad engloba a todo un conjunto de enfermedades clasificadas de acuerdo al tejido u órgano que afectan [16].

Podemos englobar al cáncer dentro de los principales tres tipos que existen: los sarcomas, los carcinomas y las leucemias y linfomas. Los sarcomas son tumores malignos provenientes de tejido conjuntivo (como huesos), muscular y vasos sanguíneos. Los carcinomas son tumores formados a partir de tejido epitelial. Y por último, la leucemia es un tipo de cáncer que afecta el proceso de producción de leucocitos en la sangre mientras que los linfomas son tumores malignos de los ganglios linfáticos.

1.1.2. Factores causantes de cáncer

Al día de hoy, las investigaciones sobre los factores que causan cáncer continúan en pie, se han podido indentificar varios de estos factores, aunque se pueden resumir en dos tipos: factores hereditarios y factores externos. Los factores hereditarios se refieren al origen genético del cáncer por herencia. Existen genes llamados protooncogenes (que estimulan el crecimiento celular) y genes supresores tumorales que en condiciones normales previenen y regulan la replicación celular [16]. Alguna falla dentro de este tipo de genes o incluso la ausencia de ellos, propician a que el individuo pueda desarrollar la enfermedad. Esta falla generalmente esta relacionada con las mutaciones en el ADN, la rotura de cromosomas y el traslado cromosómico [16].

Dentro de los factores externos se incluyen: los factores químicos, agentes radiativos y las infecciones o virus. Los factores químicos provocan que la continua exposición a esas sustancias provoquen daños a nivel celular. En la literatura existe todo un tratamiento de porqué y cómo estos factores afectan el organismo, y a su vez la

incidencia de los mismos [16]. Los agentes radiativos son las radiaciones ionizantes, los fotones atraviesan la célula y pueden provocar daño al ADN como rotura de los cromosomas. Entre menor sea la longitud de onda de dicha radiación existe un mayor riesgo de daño celular, es por ello que se utilizan rayos X en el tratamiento de tumores. Las infecciones o virus pueden desencadenar la creación y multiplicación de células cancerígenas. Existen muchas evidencias que de distintos tipos de virus y bacterias están relacionados con oncogenes y factores de crecimiento que estimulan el desarrollo de células tumorales (para más información ver [16]).

1.1.3. Carcinogénesis

A continuación describiremos el proceso de desarrollo del cáncer. Una célula sana tiene la capacidad de convertirse en célula cancerígena (cambiar su fenotipo) si es expuesta constantemente a un agente carcinógeno, de tal forma que se produzca una mutación del ADN. La célula alterada puede replicarse si los mecanismos de supresión tumoral fallan. De este modo la célula maligna continúa replicándose acumulando errores en cada etapa de duplicación, por lo que el riesgo para el desarrollo de la enfermedad es inminente.

El proceso de carcinogénesis puede dividirse en tres etapas: **iniciación**, un cambio permanente y heredable que ocurre a nivel del ADN de la célula; **promoción**, etapa de crecimiento tisular que da lugar a la formación de tumores, por consecuencia de alteraciones genéticas las células alteradas proliferan y continúan acumulando daños; **progresión**, cuando las células cancerígenas siguen proliferando invadiendo tejidos adyacentes y metastizando otras partes del organismo [21].

Las células tumorales presentan un consumo mayor de oxígeno, debido a ello contienen factores genéticos que estimulan la angiogénesis tumoral [16]. La angiogénesis tumoral está relacionada a la continua proliferación de células tumorales en el organismo (metástasis). Cabe destacar que una de cada diez mil células que logre llegar al torrente sanguíneo o el sistema linfático, será capaz de desencadenar un cuadro de metástasis [16, 21]. La metástasis generalmente es el proceso final de la enfermedad, cerca del 90 % de las muertes debidas a cáncer son debido a crecimientos de tumores

en zonas alejadas del tumor primario (solo el 10 % se debe a tumores primarios) [21].

1.1.4. Tratamientos contra la enfermedad

En general los métodos de tratamiento que existen para combatir el cáncer son: cirugía, radioterapia y quimioterapia. La cirugía es el método con más historial y es usado para eliminar tumores tempranos localizados así como en combinación de tratamientos. La quimioterapia consiste en la aplicación de sustancias químicas antineoplásicas. Las sustancias atacan el ADN tanto de células sanas como células tumorales. De este modo se produce muerte celular de ambas partes. La radioterapia consiste en la aplicación de radiación ionizante en el área del tumor. La radiación afecta directamente al ADN de la célula cancerígena provocándole la muerte. Cabe destacar que dependiendo del tipo de tumor se escoge el tratamiento adecuado. Algunos tumores requieren la utilización de los tres tipos de tratamientos: radioterapia y/o quimioterapia para reducir el tamaño del tumor y finalmente cirugía para extirparlo completamente del organismo. A partir de ahora nos enfocaremos en la utilización de la radiación como tratamiento.

1.1.5. Radioterapia Oncológica

Como se mencionó anteriormente, la radioterapia consiste en la aplicación de radiación ionizante en el área del tumor. La radiación está compuesta por flujos continuos de partículas fermiónicas (electrones, protones o neutrones) o fotones. Esta radiación se denomina ionizante debido a que tiene la capacidad de ionizar átomos con los que interactúan (arrancar electrones de ellos). Los electrones arrancados dentro de la célula salen disparados y pueden llegar a interactuar con otros electrones para arrancarlos de su orbital. Este proceso puede continuar a fin de ionizar más átomos y llegar a formar clusters de ionización [22]. La radiación ionizante produce lesiones en las moléculas de ADN y pueden provocar: ruptura de cadenas simples o dobles, alteración de las bases, destrucción de azúcares y formación de dímeros. Una vez que una célula es alcanzada por una cantidad suficiente de radiación, se produce cualquiera de los daños descritos anteriormente. La célula comienza el proceso

de citólisis: su membrana celular se descompone y pierde su capacidad de división celular. Llegados a este punto podemos hablar de muerte celular como la pérdida irreversible en la capacidad de reproducción celular [26]. La muerte celular, después de un evento de radiación, se puede producir por diferentes tipos: apoptosis, autofagia, necrosis, senescencia (envejecimiento) celular y catástrofe mitótica [21]. La mayoría de la muerte celular por radiación ionizante ocurre en etapas tardías de la catástrofe mitótica y no inicialmente en respuesta a la radiación [22].

1.2. El Modelo de Gompertz

El modelado matemático se ha utilizado para describir el sistema inmune [39] y como es su interacción con las células tumorales, con y sin tratamiento. Algunos modelos han sido usados para observar el papel del retraso de la respuesta del sistema inmune [20], tratamientos de radioviroterapia [9], quimioterapia [17] e incluso cirugía [15]. Estos modelos trabajan principalmente en la interacción del tumor con el sistema inmune.

1.2.1. Modelo de crecimiento tumoral

Es importante conocer la dinámica del crecimiento de células cancerígenas a fin de proponer nuevas metodologías de tratamiento o mejorar las técnicas actuales. Es por ello que el crecimiento tumoral ha sido objeto de estudio desde el siglo pasado [21]. A lo largo de los años, el peligro que conlleva la adquisición de esta enfermedad así como el aumento en la tasa de pacientes con cáncer, encaminó las investigaciones tanto médicas como biológicas al desarrollo de una teoría que explicara el proceso de crecimiento de neoplasias, es decir, la carcinogénesis, que fue descrita brevemente en el capítulo anterior. De la misma forma, surgieron muchos modelos matemáticos que predecían la tasa de crecimiento de células cancerígenas a lo largo de un tiempo determinado.

El más simple de todos los modelos consiste en suponer que el crecimiento tumoral sigue un comportamiento exponencial, es decir que las células se dividen constante-

mente independientemente del tamaño del tumor [35] por lo que se satisface

$$\frac{dx}{dt} = rx, \quad (1.2.1.1)$$

donde $x = x(t)$ representa el número de células cancerígenas en un instante de tiempo t y r es la tasa de crecimiento celular. Recordemos que la solución a esta ecuación es

$$x(t) = x_0 e^{rt}, \quad (1.2.1.2)$$

con x_0 representando el número de células cancerígenas iniciales al tiempo $t = 0$.

Este modelo fue el primero en considerarse para aplicaciones médicas [35]. Algo interesante que podemos observar de este modelo es que nos permite predecir a manera de esbozo, el tiempo de duplicación para el tamaño del tumor. Si la solución al modelo anterior es

$$2x_0 = x_0 e^{rt}, \quad (1.2.1.3)$$

es decir, el doble de células cancerígenas iniciales. Consideramos que ya que el modelo nos predice el número de células a lo largo de una escala amplia de tiempo, entonces es factible pensar en la ecuación anterior. Despejando para t obtenemos

$$t = \frac{\ln(2)}{r}. \quad (1.2.1.4)$$

La ecuación anterior representa el tiempo que tarda el número de células cancerígenas iniciales en duplicarse. Además este resultado nos sirve para saber cual es la tasa de crecimiento celular r . Por supuesto que este escenario es ideal y no representa realmente lo que sucede en varios tipos de tumores, sin embargo fue un primer paso para el desarrollo de modelos más complejos.

Para describir el crecimiento tumoral hay que tener ciertas premisas, como el crecimiento exponencial comentado anteriormente, de ese modo, un modelo más general que el modelo exponencial consiste en tener una ecuación diferencial con potencias

$$\frac{dx}{dt} = rx(t)^\mu. \quad (1.2.1.5)$$

Observamos que la solución corresponderá a la del modelo exponencial para $\mu = 1$. La solución para este caso, considerando la potencia, es

$$x(t) = (x_0^{1-\mu} + (1-\mu)rt)^{1/(1-\mu)}, \quad (1.2.1.6)$$

donde x_0 es el número de células cancerígenas iniciales y r la tasa de crecimiento. La complejidad de este modelo respecto del anterior nos puede llevar al descubrimiento por comparación, de procesos de crecimiento para diferentes tipos de tumores. Para el caso descrito por este modelo, existe un análisis en [19].

Otros tipos de modelos se usan para describir una variedad diferente de tumores. Existen ejemplos bastante analizados en [32], la decisión por trabajar con uno u otro depende de las características (biológicas) que quieran analizarse (también depende de las características matemáticas del modelo). De igual manera se pueden crear modelos completamente nuevos para el crecimiento tumoral, solo hay que ser precisos con las premisas biológicas que estarán dadas por las características que observemos del comportamiento celular y posteriormente compararlo con datos experimentales.

1.3. Modelo de Gompertz para el crecimiento tumoral

De todos los modelos existentes analizaremos uno que es de relevancia debido a sus buenas predicciones para varios tipos de tumor [11], el llamado modelo de Gompertz. Este modelo fue propuesto en 1925 por Benjamin Gompertz para explicar el crecimiento poblacional de individuos. Un siglo después se utilizó para describir crecimientos poblacionales de células, específicamente células cancerígenas [4, 11] (que conjuntamente forman un tumor). El modelo de Gompertz no fue creado con la intención de explicar otros tipos de crecimientos que no fueran el de los individuos de una comunidad, sin embargo debido a sus características se redescubrió y al día de hoy se sigue utilizando como modelo de investigaciones.

Existen muchas formas del modelo de Gompertz, cada una difiere de los parámetros a considerarse. Lo que define que un modelo sea considerado como Gompertz es

la forma de la solución de ese modelo, debe tener un comportamiento sigmoïdal (en forma de "S"). De ahí que podamos decir que la curva de Gompertz pertenece al tipo de las llamadas funciones sigmoïdes.

1.3.1. Modelo Generalizado de Dos Parámetros

En este caso se considera que la tasa de cambio en el número de células cancerígenas es una diferencia entre la tasa de crecimiento y la tasa de degradación (muerte celular). Además la tasa de cambio es proporcional al tamaño del tumor [24]

$$\frac{dx}{dt} = ax^\mu - bx^\nu, \quad (1.3.1.1)$$

donde $x = x(t)$ es el número de células cancerígenas en un instante t y a, b, μ, ν son parámetros relacionados con la tasa de crecimiento. En [24] se describe la metodología para obtener el llamado modelo de Gompertz generalizado

$$\frac{dx}{dt} = ax^\mu - bx^\mu \ln x, \quad (1.3.1.2)$$

si $\mu = 1$ obtenemos el modelo de Gompertz

$$\frac{dx}{dt} = ax - bx \ln x. \quad (1.3.1.3)$$

1.3.2. Modelo Genérico

En este tipo de modelo se supone que la tasa de cambio del número de células es proporcional a una función que incrementa con el tamaño y otra que disminuye con el tamaño

$$\frac{dx}{dt} = \frac{r}{N^n} x^{1-np} (N^n - x^n)^{1+p} \quad (1.3.2.1)$$

donde N es la capacidad máxima de carga (el tamaño máximo que puede alcanzar el tumor) y r, n, p constantes relacionadas con la tasa de crecimiento. De acuerdo con [38] mediante un sencillo cambio de variable en la solución de la ecuación anterior,

podemos obtener el llamado modelo Hyper-Gompertz que está dado por

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(\ln \frac{N}{x} \right)^{1+p}. \quad (1.3.2.2)$$

Si en la ecuación anterior $p = 0$ obtenemos de nuevo el modelo de Gompertz

$$\frac{dx}{dt} = rx \ln \frac{N}{x}. \quad (1.3.2.3)$$

Hay que destacar que todos estos modelos son equivalentes respecto de su comportamiento en el crecimiento, la elección de uno u otro dependerá del análisis que se lleve a cabo.

En el presente trabajo utilizaremos el modelo de Gompertz simple, el cual está dado por

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t) \ln \left(\frac{N}{x(t)} \right), \quad (1.3.2.4)$$

donde $x(t)$ es el número de células cancerígenas en el instante de tiempo t ; N es la capacidad de carga del sistema, es decir, el tamaño o número máximo de células que se pueden alcanzar con los nutrientes disponibles y r es la constante relacionada a la habilidad proliferativa de las células, una tasa de crecimiento.

1.4. Resolución del modelo de Gompertz

Procederemos a resolver la ecuación diferencial (1.3.2.4). Definimos el cambio de variable $u = x/N$ y sustituimos en la ecuación,

$$\frac{d}{dt}u = -ru \ln(u), \quad (1.4.1)$$

separando variables obtenemos,

$$\int \frac{du}{u \ln(u)} = - \int r dt, \quad (1.4.2)$$

haciendo de nuevo un cambio de variable $w = \ln(u)$ y $dw = du/u$,

$$\int \frac{dw}{w} = - \int r dt. \quad (1.4.3)$$

De modo que

$$\ln|\ln(u)| = -rt + c, \quad (1.4.4)$$

resolviendo para u llegamos a

$$u = e^{ce^{-rt}}. \quad (1.4.5)$$

Por lo que la solución general es

$$x = N (e^c)^{e^{-rt}}. \quad (1.4.6)$$

Al detectar un tumor cancerígeno lo primero que se evalúa es el tamaño de este, por lo que $x(0) = X_0$ células cancerígenas es una condición inicial que resulta de la detección de un tumor. Aplicando esta condición inicial en (1.4.6) obtenemos la solución analítica al modelo de Gompertz

$$x(t) = N e^{\ln\left(\frac{X_0}{N}\right)e^{-rt}}. \quad (1.4.7)$$

Este resultado nos da un estimado del número de células cancerígenas a lo largo de una escala de tiempo t por lo que se pueden hacer predicciones para determinar el comportamiento de un tumor basados en datos experimentales. Al aplicar un ajuste de los datos experimentales (de varios tumores de un mismo tipo) con la solución (1.4.7) se puede llegar a caracterizar el tumor.

La siguiente gráfica nos muestra la solución del modelo para $X_0 = 1$, $r = 1$ y $N = 10$. Los valores anteriores solo son ilustrativos para apreciar el potencial del modelo. Debido a esta forma sigmoïdal de la ecuación de Gompertz, se ha considerado una candidata idónea para explicar procesos de crecimiento biológicos. Desde hace bastante tiempo se conoce que el crecimiento de cualquier tejido tiene un límite

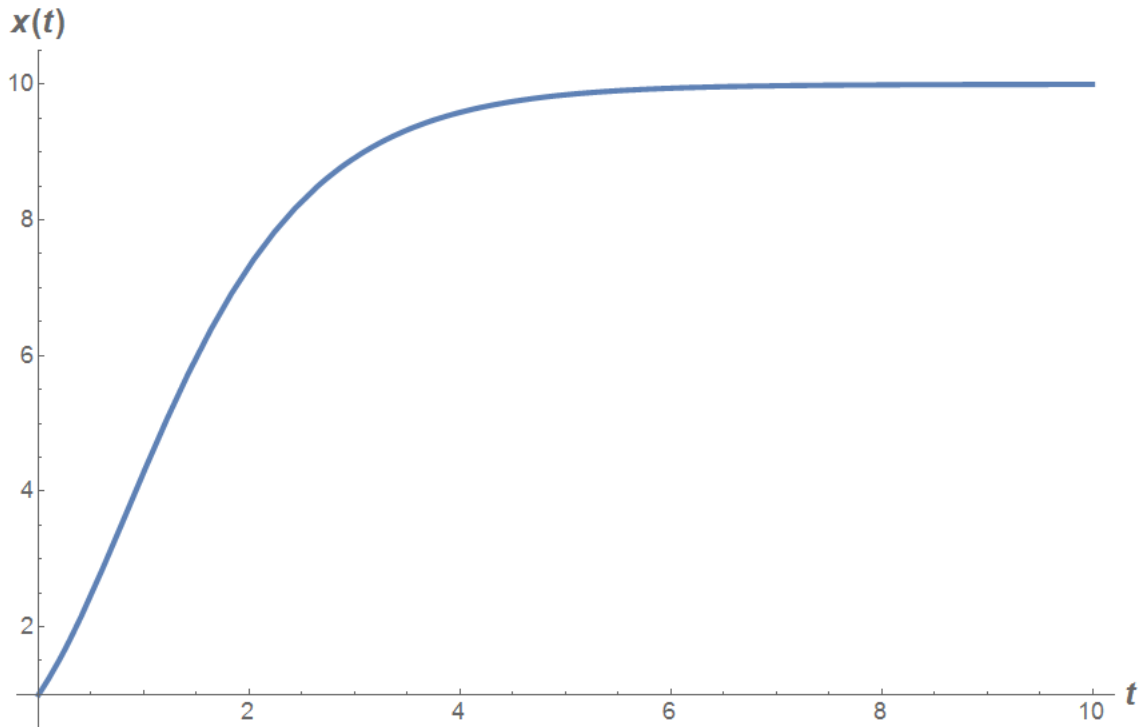


Figura 1.1: Ejemplo de crecimiento de células cancerígenas para los valores especificados en la página anterior. Las unidades de t no han sido especificadas pues depende de las unidades de r

máximo del cual no puede pasar. Las investigaciones han encontrado que el cáncer se comporta de la misma manera, existe un tamaño máximo (número de células máximo) a partir del cual el tumor deja de crecer [34]. Obviamente esto entra como la capacidad de carga N en el modelo.

Observamos que de acuerdo al modelo de Gompertz, el comportamiento de un tumor dependerá del número inicial de células malignas, la tasa de crecimiento r y la capacidad de carga N . En instancia, solo mediante un ajuste se podría conocer estos valores pero lo que nos interesa es utilizar este modelo como método de predicción más que como método de ajuste.

1.5. Modelo de Gompertz y Radiación

El modelo de Gompertz representa una potente herramienta mediante la cual podemos caracterizar diferentes tipos de tumores. Una vez caracterizados, es útil usar los datos obtenidos para mejorar los métodos de diagnóstico o los tratamientos actuales. Sin embargo un enfoque diferente pero con potencial de arrojar buenos resultados en términos de diagnóstico-tratamiento, consistiría en unir un modelo de crecimiento tumoral con un modelo de daño celular basado en uno de los tratamientos más comunes al diagnosticarse un tumor, la radioterapia (radiación).

En el apartado anterior discutimos brevemente el proceso de muerte celular debido a la incidencia de radiación en un conjunto de células (tejido). Ahora estamos interesados en el número o fracción de células que mueren debido a esa radiación.

1.5.1. Curvas de Supervivencia

Para analizar la fracción de células supervivientes bajo una dosis de radiación debemos recurrir a las curvas de supervivencia. Estas curvas son una representación gráfica acerca de cómo la fracción de células supervivientes (F_S) disminuyen conforme la dosis (D) incrementa, algunas curvas de supervivencia para distintos tipos de célula pueden encontrarse en [26]. La fracción de supervivencia celular puede modelarse matemáticamente tomando datos experimentales del laboratorio. Una partícula ionizante que atraviese una célula puede desencadenar una serie de eventos letales que incrementarán conforme la dosis aumente, de este modo, la fracción de supervivencia celular se comporta como una función exponencial y está dada por [26]

$$F_S = e^{-D/D_0} \quad (1.5.1.1)$$

La fracción de supervivencia celular se comporta como una distribución de Poisson teniendo en cuenta que una dosis de radiación puede producir n eventos letales. F_S es un número entre 0 y 1. Encontrar la fracción de supervivencia celular para una cierta dosis de radiación ha sido uno de los objetivos fundamentales de la radiobiología [26, 29]. Existen muchos modelos matemáticos sobre la forma de F_S teniendo en

cuenta el número de colisiones y objetivos, es decir, la interacción de las partículas de radiación (fotones o electrones) con los átomos de las moléculas que forman el ADN de las células. Tenemos, por ejemplo, el modelo lineal (colisión única y objetivo único donde la muerte celular proviene del daño a un solo objetivo debido a un evento de ionización)

$$F_S = e^{-\alpha D}, \quad (1.5.1.2)$$

y α es un coeficiente lineal que refleja la radiosensibilidad celular. El modelo lineal cumple la propiedad aditiva

$$F_S(D_1 + D_2) = F_S(D_1)F_S(D_2), \quad (1.5.1.3)$$

que nos indica que los efectos de la radiación son acumulativos [28]. También existe el modelo lineal cuadrático (colisión doble y objetivo único, donde la muerte celular se debe a dos subeventos letales debido la interacción de dos partículas independientes con un solo objetivo)

$$F_S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.5.1.4)$$

y β es un coeficiente cuadrático relacionado con el mecanismo de reparación celular [13]. Para este modelo se cumple que

$$F_S(D_1 + D_2) < F_S(D_1)F_S(D_2), \quad (1.5.1.5)$$

por lo que en la transición del modelo lineal al modelo cuadrático, la propiedad aditiva se pierde y el principio de superposición no se cumple [29]. Esto representa un problema ya que cualquier tipo de radiación continua sobre un tejido vivo, debe permitir que la dosis pueda separarse en intervalos finitos y de ese modo el efecto resultante sobre el tejido debe ser el mismo [28]. Lo anterior sugiere que otra forma de la fracción de supervivencia celular sería necesaria tal que lograra cumplir la propiedad aditiva. Adicionalmente, se sabe que el modelo lineal y el lineal cuadrático ajustan con los datos experimentales para dosis bajas y dosis moderadas, respectivamente.

Es por ello que las curvas de supervivencia, tomando uno u otro modelo, diferirán de cómo ajustan mejor a los datos experimentales [22, 29].

1.5.2. Principio de Máxima Entropía y Supervivencia Celular

En [29] se analiza que si F_S puede verse como una función de probabilidad, entonces el encontrar una nueva forma para la fracción de supervivencia celular puede tratarse mediante la aplicación de un principio de máxima entropía. El principio de máxima entropía consiste en calcular su máximo mediante el método de los coeficientes de Lagrange [5, 29]. Si $p(E)$ es la densidad de probabilidad de muerte celular y $E(D)$ una forma adimensional de la dosis de radiación (efecto tisular introducido en radiobiología [22]) también expresado como $E = -\ln(F_S)$. Entonces, la entropía de Boltzmann-Gibbs puede expresarse como

$$S = \int_{\Omega} p(E) \ln [p(E)] dE, \quad (1.5.2.1)$$

donde Ω representa todos los estados de E. Para aplicar el principio de máxima entropía se imponen algunas condiciones como la normalización

$$\int_{\Omega} p(E) dE = 1 \quad (1.5.2.2)$$

y la existencia del valor medio (dado que $p(E)$ es una densidad de probabilidad)

$$\int_{\Omega} p(E) E dE = \langle E \rangle. \quad (1.5.2.3)$$

Tomando las tres expresiones anteriores y aplicando un principio de máxima entropía, obtenemos el modelo lineal de radiobiología (ver apéndice B). Desde hace tiempo se sabe que la Mecánica Estadística de Boltzmann-Gibbs (BG) logra describir los problemas sí es que las interacciones entre las partes del sistema son de corto alcance o débiles. Paralelamente, la entropía en este caso se dice que es extensiva ya que $S(A + B) = S(A) + S(B)$. Sin embargo, si en el sistema, todas las partes están

fuertemente correlacionadas, BG ya no puede aplicarse y es necesario otro enfoque. Se debe buscar otra definición de entropía que tome en cuenta las interacciones entre los componentes y que recobre, en algún punto, la entropía de BG (nos referimos a un enfoque no extensivo que recupere la extensividad en algún límite). Para este caso, el principio de máxima entropía (MaxEnt) se realizará con la entropía de Tsallis. Esta forma de la entropía fue propuesta en 1988 por Constantino Tsallis como una generalización de la entropía de Boltzmann-Gibbs. Desde entonces se ha usado en el análisis de diferentes problemas de índole natural [29].

La entropía de Tsallis se define

$$S_q = \frac{1}{q-1} \left[1 - \int_{\Omega} p^q(E) dE \right], \quad (1.5.2.4)$$

donde q es el índice de no extensividad. En [29] se dice que la entropía de Tsallis es una buena candidata como herramienta para la obtención de una nueva forma de F_S debido a su no extensividad. Esto es que $S_q(A+B) = S_q(A) + S_q(B) + (1-q)S_q(A)S_q(B)$ además, en la transición del modelo lineal al cuadrático, F_S pierde la propiedad aditiva, como ya se había comentado.

Para aplicar el principio de máxima entropía debemos postular la existencia de una cantidad de dosis absorbida D_0 después de la cual ninguna célula sobrevive (equivalentemente $E_0 = \beta_0 D_0$ que es una forma adimensional de la dosis de radiación). Ya que Ω son los estados accesibles de E, entonces la entropía de Tsallis quedaría

$$S_q = \frac{1}{q-1} \left[1 - \int_0^{E_0} p^q(E) dE \right], \quad (1.5.2.5)$$

la condición de normalización

$$\int_0^{E_0} p(E) dE = 1 \quad (1.5.2.6)$$

y el valor q -medio (que es finito)

$$\int_0^{E_0} p^q(E) dE = \langle E \rangle_q < \infty. \quad (1.5.2.7)$$

Para calcular el máximo de S_q bajo las condiciones anteriores debemos utilizar el

método de los multiplicadores de Lagrange. El desarrollo de este paso puede verse en el apéndice A, obtenemos un valor para $p(E)$ y teniendo en cuenta que la fracción de supervivencia celular es

$$F_S(E) = \int_E^{E_0} p(x)dx, \quad (1.5.2.8)$$

desarrollando la integral con el resultado para $p(E)$ del apéndice A, obtenemos

$$F_S(E) = \left(1 - \frac{E}{E_0}\right)^{2-q/1-q} = \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma, \quad (1.5.2.9)$$

con $q < 1$ para $E < E_0$, $F_s(D) = 0 \forall D \geq D_0$, $\gamma = \frac{2-q}{1-q}$ y $D_0 = E_0/\beta$. La ecuación anterior representa la fracción de supervivencia celular F_S en términos de cantidades que podemos medir experimentalmente (γ , D y D_0). Esta ecuación fue propuesta por primera vez en [29] y ahí también se hace una comparación de las curvas de supervivencia para diferentes tipos de célula así como de este modelo con el modelo lineal cuadrático 1.5.1.4. En [29] se concluye que este nuevo modelo para la fracción de supervivencia celular ajusta para todos los rangos de radiación inclusive para altas dosis donde el modelo lineal cuadrático presenta fallas, debido a esto lo consideramos un excelente candidato para el presente trabajo.

Algo importante a destacar es que definiendo expresiones del tipo [8, 28]

$$\exp_\gamma(x) = \left[1 + \frac{x}{\gamma}\right]^\gamma, \quad (1.5.2.10)$$

γ -exponente; su función inversa,

$$\ln_\gamma(\exp_\gamma(x)) = x \quad (1.5.2.11)$$

γ -logaritmo y el producto de dos números x e y como

$$x \otimes_\gamma y = \exp_\gamma[\ln_\gamma(x) + \ln_\gamma(y)] = [x^{1/\gamma} + y^{1/\gamma} - 1]^\gamma \quad (1.5.2.12)$$

γ -producto, podemos encontrar que la nueva forma de la fracción de supervivencia celular cumple el principio de superposición anteriormente descrito: si las dosis son

aditivas entonces la fracción de supervivencia celular es multiplicativa. Esto es

$$F_S(ND) = \left[\bigotimes_{i=1}^N \right]_{\gamma} F_S(D_i), \quad (1.5.2.13)$$

donde $\left[\bigotimes_{i=1}^N \right]$ denota la múltiple aplicación del γ -producto [28]. Por lo que es una razón más para considerar esta nueva forma de la fracción de supervivencia celular como una mejor candidata para ser utilizada en radiobiología y modelos de interacción célula-radiación.

1.6. Presentación del Contenido

Una vez delimitadas las herramientas a utilizar durante el desarrollo de este trabajo, podemos continuar y exponer lo relevante de cada capítulo con el fin de presentar una idea general.

En el capítulo 2 el modelo de crecimiento tumoral y el de la fracción de supervivencia celular son combinados con el objetivo de obtener un modelo de predicción acerca de como crecen y mueren las células cancerígenas a lo largo de los días de un tratamiento convencional de radioterapia.

El capítulo 3 se enfoca en minimizar el número de células cancerígenas sujeto a una serie de restricciones referente a las dosis. Con la expresión obtenida en el capítulo anterior para el modelo de predicción se logra minimizar este número de células cancerígenas mediante métodos de búsqueda directa. Dichos métodos simplifican las operaciones computacionales que se deben llevar a cabo para obtener los resultados.

En el capítulo 4 se presentan los resultados de las optimizaciones computacionales para las dosis. Como ejemplo se tomó el caso de cáncer de mama, particularmente carcinoma ductal invasivo (CDI) y carcinoma ductal in situ (CDIS). En primer lugar se muestra como se reduce el número de células cancerígenas de estos tumores tomando en cuenta los métodos actuales de tratamiento (dosificación estándar). Posteriormente, para ambos tipos de tumor, se obtienen las dosis óptimas tales que disminuyen el número de células cancerígenas. Estos resultados se muestran para cada tipo de

tumor y para cada método de optimización. Al final de capítulo se toma un método de optimización basado en gradientes para comparar con los resultados obtenidos.

Finalmente en el capítulo 5 se exponen las conclusiones pertinentes. Adicionalmente se incluyen tres apéndices donde se muestra la obtención de las fracciones de supervivencia celular tomando en cuenta la entropía de Tsallis y la de Boltzman-Gibbs así como varios métodos de optimización matemática.

Capítulo 2

Modelo de Predicción Sobre la Proliferación y Muerte Celular Bajo una Dosis de Radiación

Hemos obtenido una forma de cuantificar el número de células que mueren bajo radiación, ahora lo aplicaremos al modelo de Gompertz de forma que obtengamos una especie de modelo de predicción para el número de células cancerígenas que son incididas por cierta dosis de radiación D .

La forma de unir estos dos modelos es la siguiente. Supongamos el modelo de Gompertz (1.3.2.4), sin un proceso de control el número de células cancerígenas crecerá hasta un valor límite, como ya lo hemos comentado, y la solución obedecerá la ecuación (1.4.7), digamos un $x_0(t)$. La ecuación de Gompertz tendrá la forma

$$\dot{x}_0(t) = rx_0(t) \ln \left(\frac{N}{x_0(t)} \right) \quad (2.0.1)$$

Sin embargo, si aplicamos una cierta dosis de radiación D_1 después de ser detectado el tumor y queremos modelar nuevamente su comportamiento a lo largo del tiempo mediante Gompertz (obtener, por ejemplo, $x_1(t)$), el número de células iniciales a tomarse en cuenta (condición inicial para resolver la ecuación diferencial) ya no corresponderá a $x_0(t_0 = 0) = X_0$, más bien será la fracción de supervivencia celular

$F_S(D_1)$ multiplicada por el número de células cancerígenas en el instante en que es aplicada la dosis de radiación, es decir

$$x_1(t_1) = \left(1 - \frac{D_1}{D_{max}}\right)^\gamma x_0(t_1), \quad (2.0.2)$$

la ecuación de Gompertz para este caso es

$$\dot{x}_1(t) = rx_1(t) \ln \left(\frac{N}{x_1(t)} \right). \quad (2.0.3)$$

$x_1(t)$ modelará un nuevo comportamiento de las células cancerígenas. Aplicando de nuevo una dosis de radiación, ahora D_2 , la condición inicial se ve nuevamente modificada y será $F_S(D_2)$ multiplicada por el número de células cancerígenas que existan en ese instante

$$x_2(t_2) = \left(1 - \frac{D_2}{D_{max}}\right)^\gamma x_1(t_2), \quad (2.0.4)$$

y la ecuación general de Gompertz es

$$\dot{x}_2(t) = rx_2(t) \ln \left(\frac{N}{x_2(t)} \right). \quad (2.0.5)$$

Podemos seguir haciendo la iteración y obtener una forma para la ecuación de Gompertz de la n -ésima sesión de un tratamiento

$$\dot{x}_n(t) = rx_n(t) \ln \left(\frac{N}{x_n(t)} \right), \quad (2.0.6)$$

con condición inicial

$$x_n(t_n) = \left(1 - \frac{D_n}{D_{max}}\right)^\gamma x_{n-1}(t_n). \quad (2.0.7)$$

En este caso $t \in [t_n, t_{n+1}]$ con $n = 1, 2, 3, \dots$

Para resolver, hacemos un cambio de variable (al igual que en el capítulo anterior), $u_n(t) = x_n(t)/N$

$$\frac{d}{dt}u_n(t) = -ru_n(t)\ln(u_n(t)), \quad (2.0.8)$$

separando variables obtenemos,

$$\int \frac{du_n}{u_n(t)\ln(u_n(t))} = - \int rdt, \quad (2.0.9)$$

aplicando de nuevo un cambio de variable $w_n = \ln(u_n)$ y $dw_n = du_n/u_n$,

$$\int \frac{dw_n}{w_n} = - \int rdt. \quad (2.0.10)$$

Llegamos a

$$\ln|\ln(u_n)| = -rt + c, \quad (2.0.11)$$

resolviendo para u_n

$$u_n(t) = e^{ce^{-rt}}. \quad (2.0.12)$$

la solución general es

$$x_n(t) = N(e^c)^{e^{-rt}}. \quad (2.0.13)$$

Tomando la condición inicial (2.0.7) tenemos

$$x_n(t_n) = \alpha_n x_{n-1}(t_n) = N(e^c)^{e^{-rt_n}} \quad (2.0.14)$$

donde $\alpha_n \equiv (1 - D_n/D_{max})^\gamma$. Despejando para e^c

$$e^c = \left(\frac{\alpha_n x_{n-1}(t_n)}{N} \right)^{e^{rt_n}}. \quad (2.0.15)$$

Finalmente, sustituyendo en (2.0.13) obtenemos

$$x_n(t) = N e^{\ln\left(\frac{\alpha_n x_{n-1}(t_n)}{N}\right) - r(t-t_n)} \quad (2.0.16)$$

Esta ecuación nos da el comportamiento del número de células cancerígenas en un tiempo t para una n -ésima sesión de tratamiento con radiación. A continuación se muestra un esquema representativa de la propuesta del modelo de predicción.

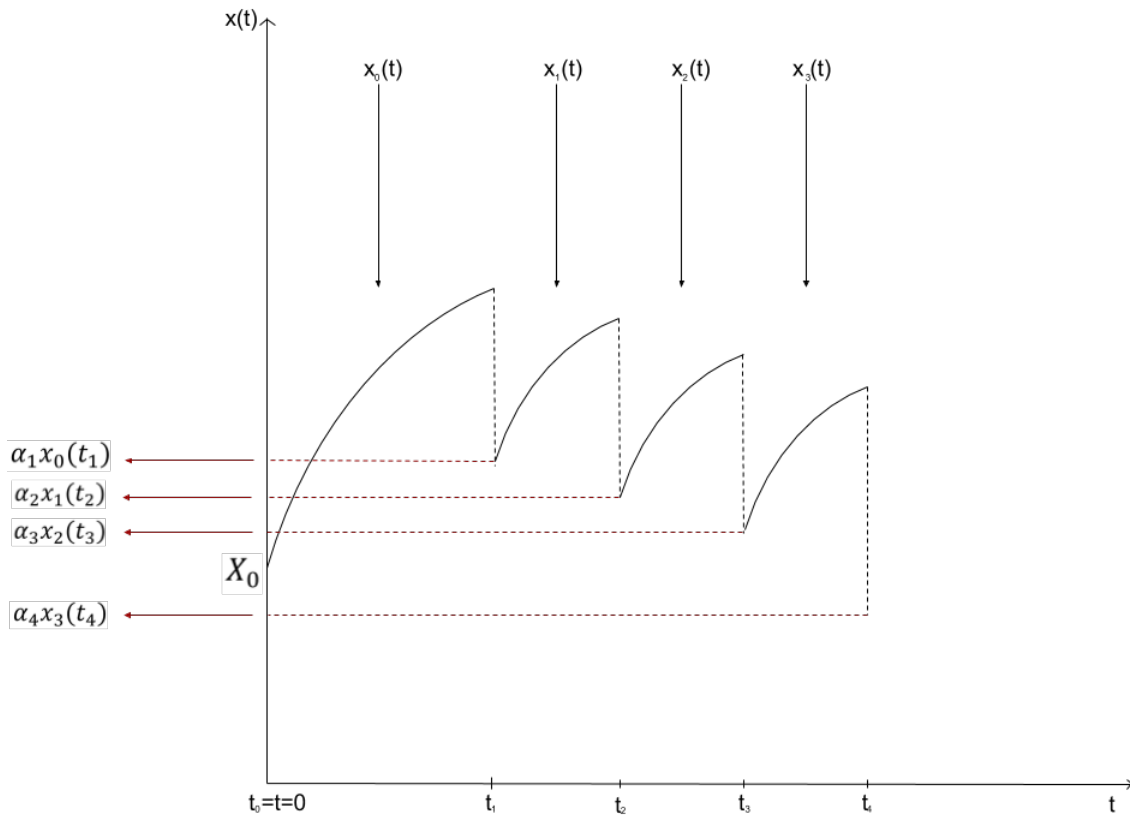


Figura 2.1: Gráfica de la ejemplificación del modelo de predicción

De acuerdo a la gráfica anterior, inicialmente el tumor se detecta en $t_0 = t = 0$ con X_0 células cancerígenas (tamaño del tumor), un modelo de Gompertz puede plantearse para este caso dando una curva $x_0(t)$. En un tiempo t_1 se aplica una dosis D_1 de radiación lo que hace que el número de células cancerígenas disminuya (debido a los mecanismos de muerte celular provocados por la radiación) hasta un valor $\alpha_1 x_0(t_1)$. Después de la dosis de radiación las células supervivientes continuarán replicándose,

el modelado del crecimiento se hará nuevamente con una curva de Gompertz para $x_1(t)$ y la condición inicial ahora será $x_1(t_1) = \alpha_1 x_0(t_1)$. Posteriormente se aplica otra dosis de radiación D_2 que provoca la disminución de células cancerígenas hasta un valor $\alpha_2 x_1(t_2)$, las células se replicarán de nuevo y obedecerán una curva de Gompertz dada por $x_2(t)$, la condición inicial de células cancerígenas para obtener esta gráfica será $x_2(t_2) = \alpha_2 x_1(t_2)$. La iteración se continuará aplicando n veces.

El objetivo fundamental de esta propuesta es reducir el tamaño del tumor mediante este proceso controlado de aplicaciones sucesivas de radiación. Lo novedoso de esta propuesta es que se puede predecir el número de aplicaciones de dosis de radiación para reducir el tamaño del tumor hasta un punto en el que sea conveniente (un cirujano pudiera extraerlo, por ejemplo)

Uno de los inconvenientes que se presenta es la determinación de los parámetros N , r , D_{max} , t_{min} (tiempo mínimo que debería de durar el tratamiento a fin de reducir el tamaño del tumor) y x_{umbral} (el tamaño/número del tumor/células cancerígenas ideal u objetivo después de ser reducido por las aplicaciones sucesivas de radiación). La identificación de estos parámetros es crucial para considerar este modelo como algo óptimo en términos de predicción. En el capítulo siguiente nos enfocaremos en una idea de cómo determinar estos parámetros.

Capítulo 3

Minimización del Número de Células Cancerígenas

En el capítulo anterior se introdujo la propuesta del modelo de tratamiento para predecir en que número de sesión del tratamiento clínico un tumor cancerígeno podría reducir su tamaño (número de células cancerígenas) hasta un valor prefijado por el Médico. Como hemos analizado la propuesta del modelo se basa en la fracción de células cancerígenas que sobreviven bajo una dosis de radiación y que obedecen una ley de crecimiento tipo Gompertz. A continuación nos enfocaremos en cómo reducir el tamaño del tumor (número de células cancerígenas) mediante un método de optimización matemática.

3.1. Optimización Matemática

Si un sistema puede ser modelado mediante una serie de ecuaciones diferenciales, algo que nos preguntamos es ¿Cómo podemos controlar dicho sistema a fin de obtener el mejor resultado posible sujeto a ciertas restricciones o metas? Esta idea puede ser abordada mediante la optimización matemática, que se enfoca en encontrar un valor óptimo para estos sistemas. Los sistemas analizados pueden corresponder a diversas áreas: ciencias biológicas, economía, física, etc. No hay limitante más que el sistema pueda ser modelado mediante una serie de ecuaciones, de ahí lo robusto de esta área

de estudio.

Por ejemplo, podemos utilizar lo anterior para tomar decisiones sobre situaciones biológicas complejas. Supongamos que somos parte del comite la OMS o de la CDC de Estados Unidos, encargados de hacer frente a una enfermedad y nos preguntamos ¿Cual es el porcentaje de la población que debería ser vacunada, conforme el tiempo avanza, en un modelo epidémico a fin de minimizar el número de infectados y el costo de implementación de la vacuna? ó ¿Cómo minimizar la población de un virus manteniendo bajos los niveles de un fármaco? [33]. Este tipo de interrogantes pueden ser resueltas mediante varios tipos de modelos de optimización. Debido a que el objetivo de este trabajo no consiste en exponer una introducción al tema y dado que existe una vasta literatura de esta área, el lector interesado en detalles más técnicos sobre este tipo de problemas puede consultar [33] y su bibliografía.

Nosotros nos enfocaremos en la resolución del problema de células cancerígenas y citaremos las herramientas necesarias para ello. Este enfoque resulta más conciso y adecuado a nuestros intereses.

3.2. Optimización del Problema

Recordemos el modelo con el que estamos tratando, la ecuación diferencial de Gompertz para la n-ésima sesión de tratamiento

$$\dot{x}_n(t) = rx_n(t) \ln \left(\frac{N}{x_n(t)} \right), \quad (3.2.1)$$

con condición inicial

$$x_n(t_n) = \left(1 - \frac{D_n}{D_{max}} \right)^\gamma x_{n-1}(t_n), \quad (3.2.2)$$

y que, como ya hemos visto, tiene la siguiente solución

$$x_n(t) = N e^{\ln \left(\frac{\alpha_n x_{n-1}(t_n)}{N} \right) e^{-r(t-t_n)}}. \quad (3.2.3)$$

Como un primer paso, nos enfocaremos en determinar el mínimo de células cancerígenas para un número n de sesión determinado. Trabajaremos con la forma de la ecuación (3.2.3). Para nuestro fin, debemos restringir el problema, es decir, nuestro objetivo será el determinar el valor mínimo de células cancerígenas para una determinada sesión de un tratamiento y con los tiempos entre sesiones prefijados. De acuerdo a la literatura, la radioterapia oncológica lleva a cabo los tratamientos en intervalos de un día a lo largo de un número determinado de días, siendo esto de Lunes a Viernes con tiempos de recuperación en Sábado y Domingo [3]. La dosis total general es de 70 Gy y la dosis para cada día del tratamiento es alrededor de 2 Gy.

De la misma forma en que se ha delimitado los tiempos entre sesiones del tratamiento, se impone una restricción sobre las dosis de radiación: la suma de todas las dosis administradas será menor o igual a una dosis máxima. Tomaremos esta dosis máxima, la cual dependerá del tipo de tumor, como la dosis total habitualmente administrada para cierto tipo de cáncer. El motivo de esta elección es debido a que existen estudios clínicos basados en el descubrimiento empírico sobre cómo responden los pacientes bajo cierto regimen de dosis de radiación [3]. Si bien es cierto que una dosis máxima mayor a la dosis total habitual para cierto tumor nos ayudaría a reducir considerablemente el número de células cancerígenas (tamaño del tumor) no podemos ignorar los efectos biológicos que produciría.

Si nos enfocáramos en minimizar una expresión de la forma de (3.2.3) y ya que a partir de ello obtendremos valores para las diferentes dosis de radiación, nos encontraríamos con el problema de que nuestros resultados dependerían de la variable no especificada t (todos los demás parámetros deben estar especificados a fin de optimizar y obtener un número: $N, t_n, \alpha_n, x_{n-1}(t_n)$). Esto puede ser solucionado fácilmente al recordar la figura (2.1). De modo que queremos obtener los valores para las dosis en los tiempos t_n , donde inicia la evolución de cada x_n . Ya que el tiempo es un valor prefijado y corresponde a días de tratamiento (1 sesión por día y el tiempo corre desde el instante 0 hasta el 1 día) además de que en $x_n(t_n)$ comienza el comportamiento de cada modelo, podemos decir que $t_n = 0$.

Adicionalmente en la figura (2.1) observamos que el x_{n-1} y el x_n comparten un mismo t_n , razón por la cual se aprecian las líneas punteadas en negro. El t correrá de 0 a 1

y nos interesa el comportamiento en $t = t_n$, es decir, el último punto o instante del tiempo para cada modelo de Gompertz construido, pero como hemos dicho que el t_n corresponde al punto inicial en que comienza la evolución del modelo, entonces toma el valor 0. Otra forma más sencilla de entenderlo es que queremos obtener las dosis óptimas en los puntos en que $t = t_n$ (ver figura (2.1)).

Una vez delimitadas las restricciones y definiendo

$$f(D_1, D_2, \dots, D_n) \equiv Ne^{\ln\left(\frac{\alpha_n(D_n)x_{n-1}(t_n)}{N}\right) - r(t_n - t_n)}, \quad (3.2.4)$$

podemos enunciar el problema

$$\min f(D_1, D_2, \dots, D_n), \quad (3.2.5)$$

sujeto a

$$\sum_{i=1}^n D_i \leq D_{max}, \quad (3.2.6)$$

donde n toma los valores de $n = 1, 2, 3, \dots$ y el t_n corresponde a los tiempos previos de las sesiones (el modelo depende de los resultados de las sesiones previas), estos tiempos no serán 0 ya que solo nos interesa minimizar la función de la n -ésima sesión en su punto inicial de evolución, $t = t_n = 0$, como ya mencionamos. A continuación describiremos que técnicas podemos usar para atacar el problema.

3.2.1. Condiciones de Kuhn-Tucker

Observando rápidamente el problema enunciado en las ecuaciones (3.2.5) y (3.2.6) podemos establecer una analogía con el método de Lagrange para resolver problemas de optimización clásicos. Sin embargo el método de Lagrange es utilizado para problemas con restricciones de igualdad, en nuestro caso trabajamos con restricciones de desigualdad. Las condiciones de Kuhn-Tucker también son llamadas condiciones de Karush-Kuhn-Tucker y son una generalización del método de los multiplicadores de

Lagrange. Estamos interesados en la solución de un problema como el siguiente

$$\begin{aligned} \min \quad & f_0(\mathbf{x}) \\ \text{s.a.} \quad & f_i(\mathbf{x}) \leq 0 \quad (i = 1, 2, \dots, k), \end{aligned} \tag{3.2.1.1}$$

donde podemos obtener una función de Lagrange

$$\psi(\mathbf{x}, \boldsymbol{\lambda}) = f_0(\mathbf{x}) + \sum_{i=1}^k \lambda_i f_i(\mathbf{x}). \tag{3.2.1.2}$$

Se puede extender el método clásico de Lagrange para un problema del tipo de (3.2.5) y (3.2.1.1) mediante el teorema enunciado en el apéndice C.

Las ecuaciones (C.1.4) y (C.1.5) corresponden a las condiciones de KT para un problema con variables no negativas.

Ahora veamos como se aplicarían las condiciones de KT para nuestro problema, en este caso solo tenemos una restricción “general” correspondiente a la suma de las dosis y varias restricciones “particulare” correspondientes a su no negatividad. El primer bloque de las condiciones (C.1.4) quedaría

$$\frac{\partial f(D_1, \dots, D_n)}{\partial D_n} + \lambda_1 \frac{\partial (D_1 + \dots + D_n - D_{max})}{\partial D_n} - \mu_n = 0 \tag{3.2.1.3}$$

y recordemos que el n toma el valor del número de sesión del tratamiento. Las demás condiciones serían

$$\begin{aligned} D_1 + \dots + D_n - D_{max} &\leq 0 \\ \lambda_1 (D_1 + \dots + D_n - D_{max}) &= 0 \\ -D_n &\leq 0 \quad (n = 1, 2, \dots) \\ \mu_n (-D_n) &= 0 \quad (n = 1, 2, \dots) \\ \lambda_1 &\geq 0 \\ \mu_n &\geq 0 \end{aligned} \tag{3.2.1.4}$$

En las ecuaciones (3.2.1.4), n toma el valor del numero de sesión, sin embargo si observamos la forma de (C.1.5) nos daremos cuenta que debemos poner cada una de las variables no negativas que entran dentro del problema, por ejemplo, si

$n = 2$ tendremos 6 desigualdades $-D_1 \leq 0$, $-D_2 \leq 0$, $\mu_1(-D_1) \leq 0$, $\mu_2(-D_2) \leq 0$, $\mu_1 \geq 0$, $\mu_2 \geq 0$ adicional a (3.2.1.3) y las igualdades y desigualdades relacionadas con el multiplicador λ_1 . Conforme el valor de n aumente tendremos más igualdades y desigualdades en nuestro sistema. La solución del sistema de ecuaciones e inecuaciones (3.2.1.3) y (3.2.1.4) nos dará los valores de las dosis que buscamos D_1, D_2, \dots, D_n .

3.2.2. Método de Nelder-Mead

Podemos dividir los métodos de optimización dentro de dos tipos: métodos basados en gradientes, que usan las primeras o segundas derivadas de la función objetivo como ingrediente para obtener una solución y métodos de búsqueda directa los cuales no involucran el uso de derivadas si no más bien se basan en la comparación de sus resultados y como su nombre lo indica, buscan los puntos óptimos a lo largo de todo su espacio. El método de Nelder-Mead pertenece a los de búsqueda directa y utiliza una aproximación "geométrica" para encontrar los puntos óptimos de una función. La construcción del algoritmo utiliza el concepto de simplex. Un simplex es una especie de polítopo, una generalización de un polígono en n dimensiones, en este caso el polítopo corresponderá a la generalización de un triángulo. En dos dimensiones el simplex será un triángulo, en tres dimensiones será un tetraedro y así sucesivamente. En el apéndice C se desarrolla la teoría del método de Nelder-Mead.

Para nuestro problema de entrada vemos que el simplex tendrá $n + 1$ vértices ya que nos interesa conocer las D_n dosis que minimizan el número de células cancerígenas. No construiremos explícitamente el procedimiento secuencial para nuestro problema debido a que el número de iteraciones puede ser muy grande, en cambio esta tarea la dejaremos a la parte computacional en el siguiente capítulo. Algo a tomar en cuenta es que el algoritmo de Nelder-Mead es utilizado para problemas sin restricciones, sin embargo existe un enfoque para trabajar con problemas de optimización (minimización para nuestros intereses) con restricciones dentro de Nelder-Mead y se realiza mediante el **método de penalización** el cual describiremos a continuación. El problema que queremos atacar corresponde a (C.1.2), las restricciones están en forma de desigualdad. Si queremos usar el método de Nelder-Mead para resolver

este problema, debemos hacer uso del método de penalización que se basa en la penalización de los puntos que se encuentran fuera de la región factible o donde las constricciones no se cumplen. Mediante el método de penalización transformamos un problema de optimización con restricciones a una serie de problemas sin restricciones pero cuya solución converge a la solución del problema con restricciones [6]. Para pasar de un problema con restricciones a uno sin restricciones agregamos la función de penalización a la función objetivo, la función de penalización va multiplicada por un coeficiente de penalización. La medida de esta penalización es cero cuando no se violan las constricciones y diferente de cero cuando las constricciones no se satisfacen. Regresando al problema (C.1.2) podemos expresar las restricciones como $g_i(\mathbf{x}) \leq 0$ (en este caso $i \in I$, donde I es el conjunto de todas las restricciones) de modo que transformamos el problema a

$$\min \quad \Phi_k(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}) + \delta_k \sum_{i \in I} c(g_i(\mathbf{x})) \quad (3.2.2.1)$$

donde $k = 1, 2, 3, \dots$ indica el número de iteración, δ es el coeficiente de penalización y

$$c(g_i(\mathbf{x})) = \max(0, g_i(\mathbf{x}))^2 \quad (3.2.2.2)$$

la función de penalización que elegiremos para nuestro caso, esta función de valor absoluto es comunmente usada como función de penalización [31]. Durante cada iteración k se elegirá un parámetro de penalización, se resolverá el problema de minimización sin restricciones (3.2.2.1) y la solución se usará como estimación inicial para la siguiente iteración. El proceso se repetirá hasta encontrar una solución. La elección del parámetro de penalización se puede hacer como se describe en [31]: dado δ_k , $k = 1, 2, \dots$ con $\delta_k > 0$ y $\delta_{k+1} > \delta_k$, se resuelve el problema (3.2.2.1) para cada k a fin de obtener un \mathbf{x}^k que será la solución óptima. **Primero** seleccionamos parámetros de crecimiento $\eta > 1$ y de parada $\epsilon > 0$ y escogemos un valor inicial para δ_0 . Escogemos un punto inicial $x_0 \in \mathbf{x}$ que viole al menos una restricción y formulamos

$$\Phi_k(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}) + \delta_0 \sum_{i \in I} c(g_i(\mathbf{x})) \quad (3.2.2.3)$$

y el contador inicia con $k=1$. Como **segundo paso**, iniciamos con \mathbf{x}_{k-1} y resolvemos el problema de minimización con Nelder-Mead para $\Phi_{k-1}(\mathbf{x})$. A la solución la llamamos \mathbf{x}_k y determinamos que restricciones son violadas. **Finalmente**, si la distancia entre \mathbf{x}_{k-1} y \mathbf{x}_k es más pequeña que ϵ , ($\|\mathbf{x}_{k-1} - \mathbf{x}_k\| < \epsilon$) ó la diferencia entre dos funciones objetivos sucesivas es menor que ϵ , ($|f(\mathbf{x}_{k-1}) - f(\mathbf{x}_k)| < \epsilon$) el proceso debe detenerse y obtener un \mathbf{x}_k que será un estimado de la solución óptima. Si lo anterior no se cumple entonces añadimos el parámetro de crecimiento η a δ_k ($\eta\delta_k$), formulamos un nuevo $\Phi_k(\mathbf{x})$ basandonos en que restricciones se violan en \mathbf{x}_k , $k = k + 1$ y repetimos nuevamente desde el **segundo paso**.

Con esta nueva implementación podemos resolver nuestro problema de minimización, la descripción explícita aplicada al problema no se plasmará en el trabajo ya que las iteraciones pueden ser demasiadas (como ya habíamos mencionado), en cambio dejamos la solución a la parte computacional y cuyos resultados se analizarán en el siguiente capítulo.

3.2.3. Evolución Diferencial

Concluiremos este capítulo con el método de evolución diferencial. Pertenece también al tipo de optimizadores de búsqueda directa, se caracteriza por trabajar con variables reales, es rápido, robusto y se conoce por ser un muy buen optimizador global [41]. En el apéndice C se describe la metodología de este método.

De igual manera, este tipo de optimizador, por si solo, no hace alusión al uso de restricciones, sin embargo, el método de penalización es un método universal para optimizadores de búsqueda, como los ya mencionados. Debido a ello podemos hacer uso de Evolución Diferencial para resolver nuestro problema de minimización (C.1.2), solo hay que pasar el problema con restricciones a un problema sin restricciones como se explicó en el método de penalización y en el paso donde hay que resolver el problema de minimización sin restricciones en lugar de hacer uso de Nelder-Mead, hacemos uso

de Evolucion Diferencial. La construcción explícita de la resolución de este problema se omite debido a que se deja a la parte computacional y será abordada en el siguiente capítulo.

Cabe recalcar que al solucionar nuestro problema de minimización con Evolución Diferencial, el método solo hace uso de las variables, la "forma" de la función objetivo solo se utiliza en el paso de **selección**, es decir, solo utilizamos la información total de la función para evaluar si el vector de parámetros/variables cumple el criterio. De ahí que los métodos de búsqueda directa sean métodos robustos en optimización matemática.

Capítulo 4

Aplicación del Modelo de Tratamiento

En el capítulo anterior expusimos la metodología para resolver nuestro problema de minimización, basados en el desarrollo de diferentes métodos optimizadores. En este capítulo aplicaremos la metodología expuesta a un problema tangible de cáncer y compararemos con los modelos de tratamiento usados actualmente.

4.1. Aplicación a cáncer de mama

De entre todos los tumores que existen nos enfocaremos en cáncer de mama por ser uno de los que está aumentando a nivel mundial debido a factores involucrados con el estilo de vida moderno y uno de los tipos de cancer más recurrentes en mujeres (y causantes de muerte) [44] de igual manera existe una basta literatura al respecto. Sin embargo, hay que aclarar que la metodología desarrollada en este trabajo es aplicable para cualquier tipo de tumor.

Como primer paso nos enfocaremos en determinar los parámetros fijos de la ecuación (3.2.3). En primer lugar necesitamos conocer la capacidad de carga N del sistema, es decir, el tamaño maximo del tumor o número máximo de células cancerígenas que puede alcanzar este. En [18] se hace, entre otras cosas, un análisis para la identificación de la capacidad de carga basados en los datos obtenidos de 250 mujeres

con cáncer de mama sin tratamiento y encontraron que la capacidad de carga correspondía a $N = 1 \times 10^{12}$ células cancerígenas. Esta claro que hablar de tamaño máximo de un tumor resulta un poco atrevido sin embargo se toma N más bien como el tamaño letal del tumor, que para nuestros intereses no resulta contraproducente ya que no nos interesa acercarnos a ese límite letal y por ello tomar este valor de N resulta factible. Además de que si el paciente muere a causa de llegar a este límite letal, el tumor no podría seguir creciendo.

A partir de este número nosotros podemos encontrar el tamaño del tumor ya que se sabe que hay alrededor de 10^9 células cancerígenas en 1 cm^3 [40], este dato solo lo usaremos como constante de transformación ya que resulta más útil y sencillo trabajar con unidades de número de células.

Otro parámetro que debe ser determinado es la tasa de crecimiento r . Una ecuación sencilla puede ser obtenida mediante los tiempos de duplicación del tumor, esta metodología fue brevemente descrita en el capítulo 1. Tomemos la solución de la ecuación de Gompertz para la n -ésima sesión del tratamiento, sea t_0 el tiempo que tarda en duplicarse el tumor y X_0 el tamaño inicial del tumor entonces se cumple que

$$N e^{\ln\left(\frac{X_0}{N}\right)} e^{-rt_0} = 2X_0 \quad (4.1.1)$$

Despejando r de la ecuación anterior obtenemos

$$r = -\frac{1}{t_0} \ln \left[\frac{\ln(2)}{\ln(X_0/N)} + 1 \right] \quad (4.1.2)$$

De acuerdo con [10] el tiempo de duplicación de un carcinoma mamario, en promedio, es de 212 días. Tenemos que sustituir $t_0 = 212$ días en la ecuación anterior y tomar el valor establecido para N , r corresponderá a los casos de tamaño inicial del tumor que consideraremos (1 cm^3 , 3 cm^3 y 5 cm^3) por lo que tendremos tres valores para esta constante. r tiene unidades de $1 / \text{días}$

Una última constante que debe ser determinada es γ de la ecuación (2.0.7) y que está relacionada con la fracción de supervivencia celular. En [29] se detalla la metodo-

logía para obtener esta constante tomando como datos las fracciones o probabilidades de supervivencia de diferentes tejidos bajo ciertas dosis de radiación, es decir, las curvas de supervivencia. Aplicando el logaritmo a ambos lados de la ecuación (1.5.2.9) obtenemos la ecuación de una línea recta cuya pendiente sera γ , obteniendo la gráfica Ln-Ln de las curvas de supervivencia podemos obtener la línea que ajusta a la ecuación antes mencionada, de ahí obtenemos el valor de γ . Para este trabajo consideramos las curvas de supervivencia de [7] referentes a dos tipos de cáncer de mama (de pacientes con reincidencia por lo que se consideran muy agresivos) : carcinoma ductal invasivo (CDI) y carcinoma ductal in situ (CDIS) en condiciones de Normoxia (oxigenación normal)

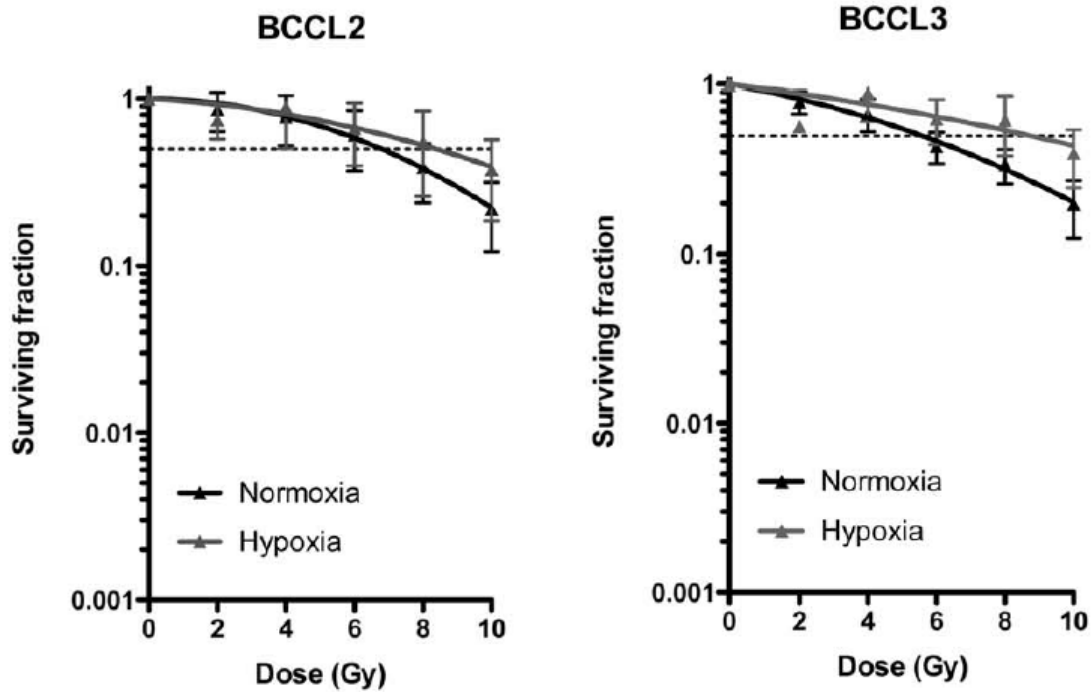


Figura 4.1: Curva de supervivencia para CDI (izquierda) y CDIS (derecha) obtenidas de [7]

Mediante el análisis ya mencionado obtenemos el valor de la constante $\gamma_{CDI} = 8,46$ y $\gamma_{CDIS} = 9,16$.

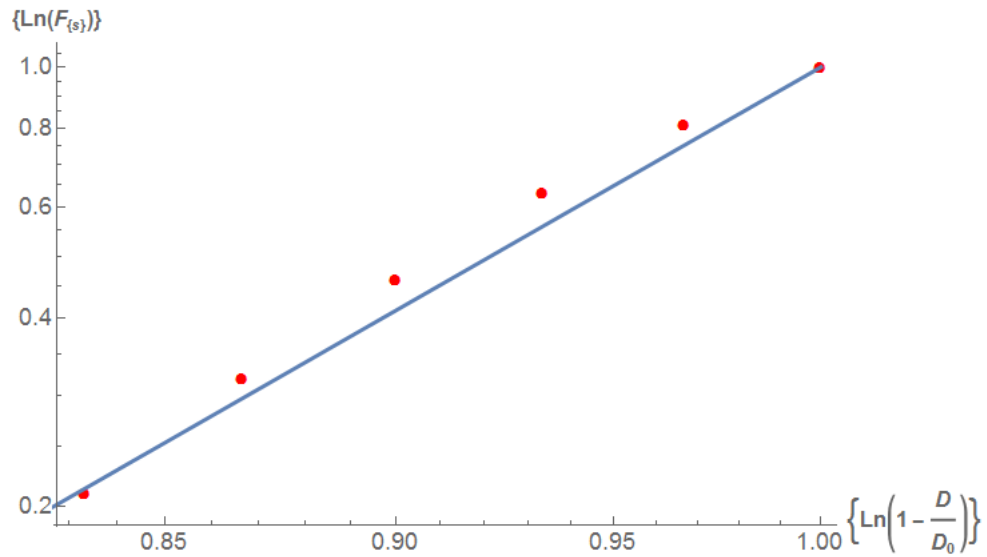


Figura 4.2: Gráfica Ln-Ln para la fracción de supervivencia de CDI, $\gamma_{CDI} = 8,46$. Representa un buen ajuste dado que las curvas de supervivencia de [7] presentan una gran desviación reflejada por las barras de error que se pueden apreciar en ese artículo. Hay que destacar que las muestras provienen directamente de pacientes con este tumor.

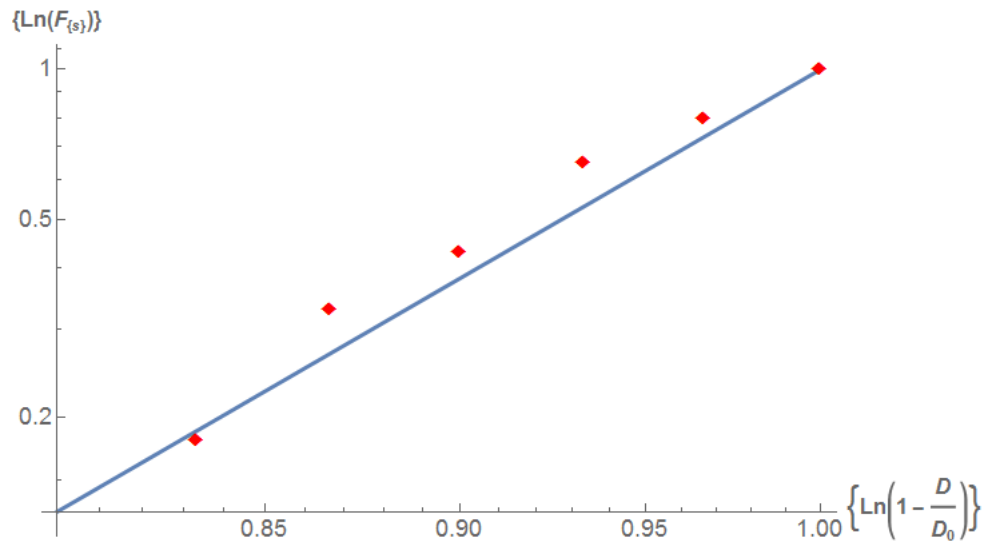


Figura 4.3: Gráfica Ln-Ln para la fracción de supervivencia de CDIS, $\gamma_{CDIS} = 9,16$. Al igual que en el caso anterior se considera un buen ajuste debido a la presencia de las barras de error en [7]. Las muestras también provienen de pacientes con este tumor.

4.1.1. Tratamiento con Radioterapia Actual

El tratamiento con radioterapia que generalmente es usado para cualquier tipo de tumor se basa en el fraccionamiento de la dosis total, la cual debe ser administrada al paciente a lo largo de los días del tratamiento. Este tipo de programa se puede clasificar en: fraccionamiento estándar e hipofraccionamiento [37]. Ambos son los tratamientos más comunes para diferentes tipos de cáncer incluido el de mama.

Para cáncer de mama, el fraccionamiento estándar divide una dosis total de 50 Gy a lo largo de 25 días (de Lunes a Viernes con descanso en fin de semana) por lo que el tratamiento se completa en 5 semanas. Mientras que el hipofraccionamiento (también para cancer de mama) divide una dosis total de 40 Gy en 15 días (de Lunes a Viernes con descanso en fin de semana). Existe literatura al respecto sobre cómo se debería optar por un tipo de programa u otro ([37] y su bibliografía) pero resumiendo, debe tomarse en cuenta el riesgo a desarrollar fibrosis por el tratamiento (si existe riesgo se opta por un tratamiento estándar y si no existe se opta por hipofraccionamiento), a pesar que la sugerencia de esta dosis está documentada [1] en la práctica los radio oncólogos evalúan el caso del paciente y pueden optar por dosis totales mayores o menores.

Con esto en mente podemos hacer uso del modelo desarrollado en este trabajo (ecuación (2.0.16)) y observar como el número de células cancerígenas disminuye tomando ambos tipos de tratamiento. Los datos que necesitamos para el modelo fueron delimitados en la sección anterior. El único dato faltante era respecto de las dosis que entran en la ecuación de la fracción de supervivencia celular, a continuación compararemos ambos modelos suponiendo una dosis máxima $D_{max} = 60$ Gy (la elección de esta dosis se hizo ya que los tratamientos habituales para cáncer de mama se hacen en dosis de 40-60 Gy [1], a pesar de no ser una dosis global máxima en la práctica si representa nuestra dosis límite y podemos tomarla como la dosis después de la cual ninguna célula sobrevive o para los fines de nuestro modelo la dosis que no queremos rebasar debido a los efectos que ocasionaría sobre el paciente) tanto para CDI como CDIS, supondremos un tamaño inicial del tumor de 1 cm^3 (1×10^9 células cancerígenas) este tamaño de tumor se consideraría de etapa I [21].

Con los datos una vez delimitados obtenemos los siguientes resultados (todas las simulaciones sobre el tratamiento y la optimización de las dosis fueron realizadas en Mathematica[®]).

	Fraccionamiento Estándar	Hipofraccionamiento
CDI (Número de células cancerígenas al final del tratamiento)	781,853	$3,21 \times 10^6$
CDIS (Número de células cancerígenas al final del tratamiento)	432,199	$1,99 \times 10^6$

Tabla 4.1: Resultados para el tratamiento con radioterapia actual, usando el modelo (2.0.16) para un tumor inicial de 1 cm^3 ó 1×10^9 células

Lo que podemos observar es que el número de células cancerígenas se redujo bastante más con el fraccionamiento estándar (algo de esperarse debido la dosis total es mayor) que con el hipofraccionamiento. Con el fraccionamiento estándar se llegó a ordenes de magnitud de 0.781 mm^3 para CDI y de 0.432 mm^3 para CDIS. Usando hipofraccionamiento se logro reducir el tumor inicialmente de 1 cm^3 a $3,21 \text{ mm}^3$ para CDI y a $1,99 \text{ mm}^3$ para CDIS lo cual tambien supone excelentes resultados.

Mediante la ecuación (2.0.16) también podemos obtener una gráfica como la de la figura 2.3 con el fin de observar como van aumentando y disminuyendo las células cancerígenas durante cada día del tratamiento. Para este caso, $r = 4,9878 \times 10^{-4} \frac{1}{\text{días}}$

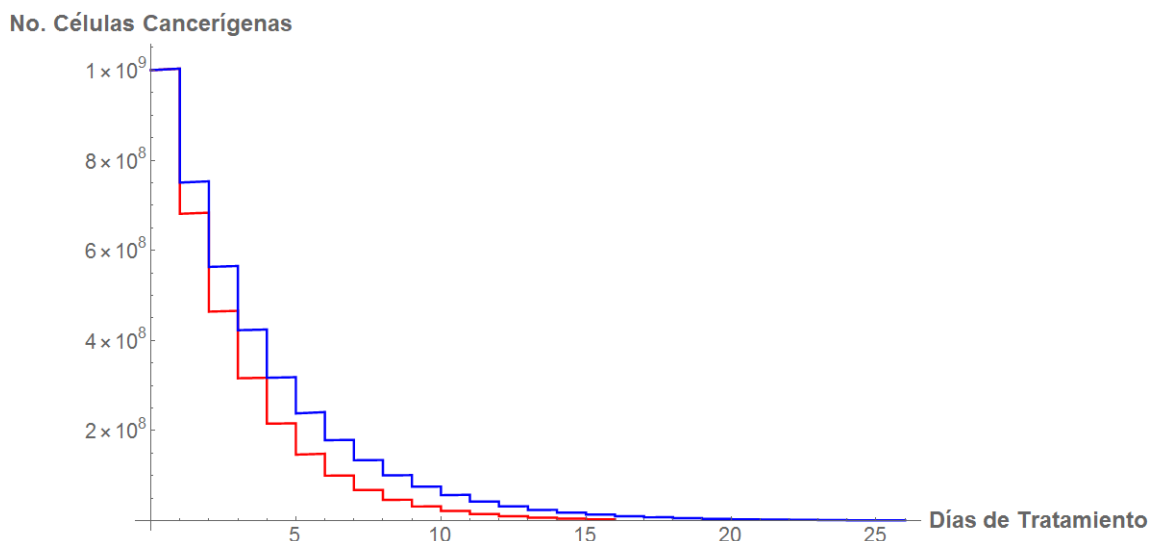


Figura 4.4: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDI (línea azul) y durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día, línea roja), tamaño inicial del tumor de 1 cm^3

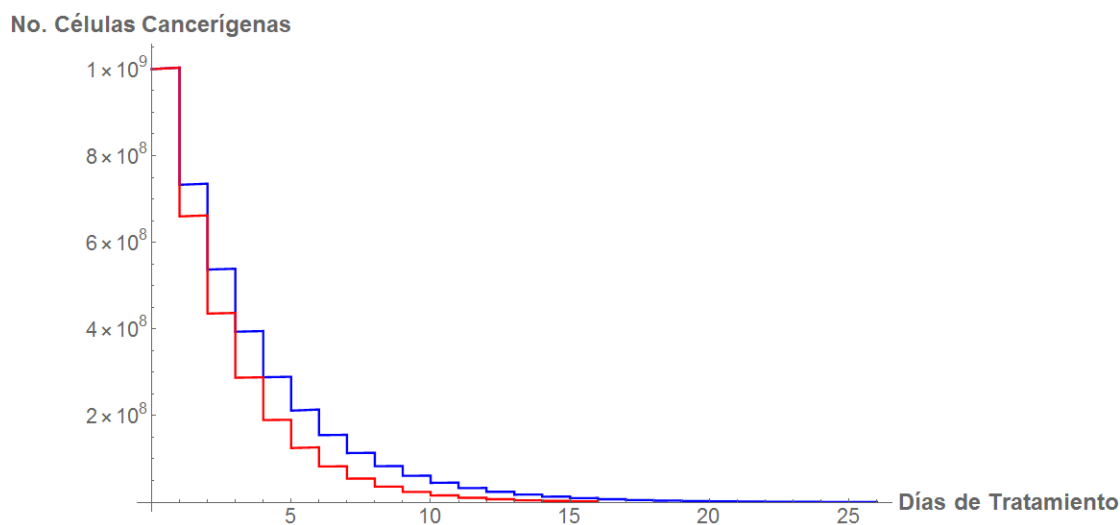


Figura 4.5: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDIS (línea azul) y durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día, línea roja), tamaño inicial del tumor de 1 cm^3

De entrada, podemos observar que el hipofraccionamiento presenta mejores resultados ya que logra reducir el número de células cancerosas en un menor tiempo y solo con el aumento de 0.66 Gy de dosis cada día (respecto del fraccionamiento estandar).

Lo anterior se encuentra en perfecta concordancia con lo encontrado clínicamente para el Hipofraccionamiento [27].

Ahora supongamos un tumor etapa II de tamaño intermedio, es decir unos 3 cm de largo (en su mayor extensión) [21] (la medida del largo, ancho y profundidad independientes unas de otras) y también supongamos que tiene una forma tal que su tamaño total es de 3 cm^3 .

Con el análisis anterior obtenemos

	Fraccionamiento Estándar	Hipofraccionamiento
CDI (Número de células cancerígenas al final del tratamiento)	$2,34 \times 10^6$	$9,66 \times 10^6$
CDIS (Número de células cancerígenas al final del tratamiento)	$1,29 \times 10^6$	6×10^6

Tabla 4.2: Resultados para el tratamiento con radioterapia actual, usando el modelo (2.0.16) para un tumor inicial de 3 cm^3 ó 3×10^9 células

El aumento y disminución del tamaño del tumor se puede observar a continuación,
 $r = 5,9934 \times 10^{-4} \frac{1}{\text{días}}$

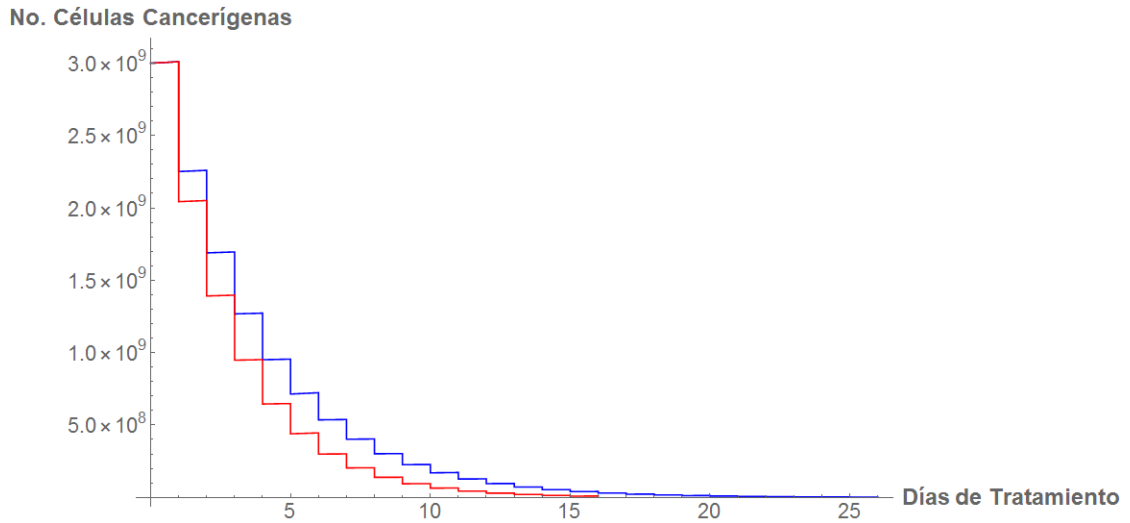


Figura 4.6: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDI (línea azul) y durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día, línea roja), tamaño inicial del tumor de 3 cm^3

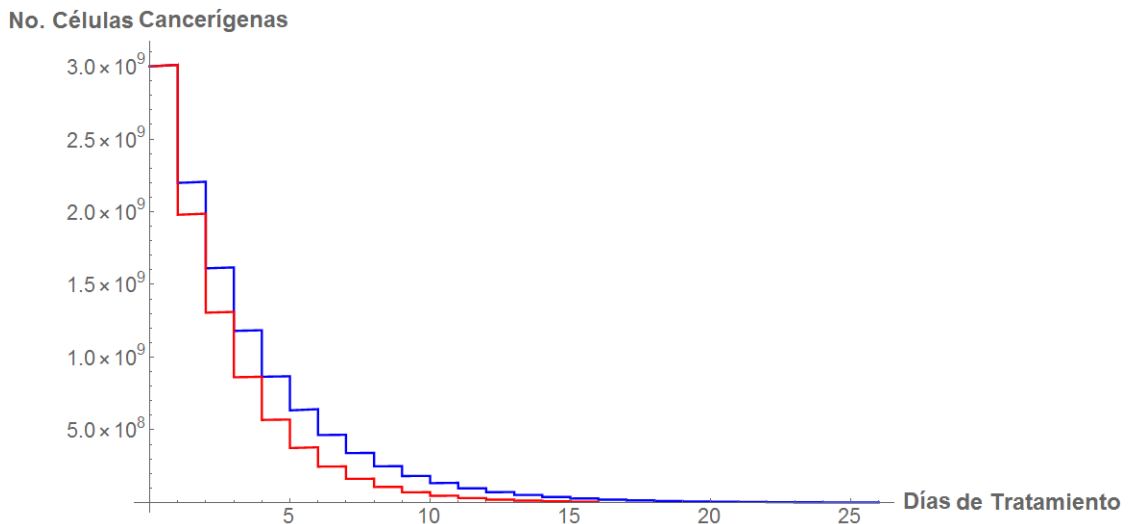


Figura 4.7: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDIS (línea azul) y durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día, línea roja), tamaño inicial del tumor de 3 cm^3

De igual manera que en el caso anterior, el hipofraccionamiento supone un mejor

tipo de tratamiento respecto de la disminución de células cancerosas.

Para tener más datos a comparar apliquemos el modelo ahora a un tumor etapa III de gran tamaño, 5 cm^3 de volumen total inicial [21], $r = 6,6136 \times 10^{-4} \frac{1}{\text{días}}$

	Fraccionamiento Estándar	Hipofraccionamiento
CDI (Número de células cancerígenas al final del tratamiento)	$3,91 \times 10^6$	$1,61 \times 10^7$
CDIS (Número de células cancerígenas al final del tratamiento)	$2,16 \times 10^6$	1×10^7

Tabla 4.3: Resultados para el tratamiento con radioterapia actual, usando el modelo (2.0.16) para un tumor inicial de 5 cm^3 ó 5×10^9 células

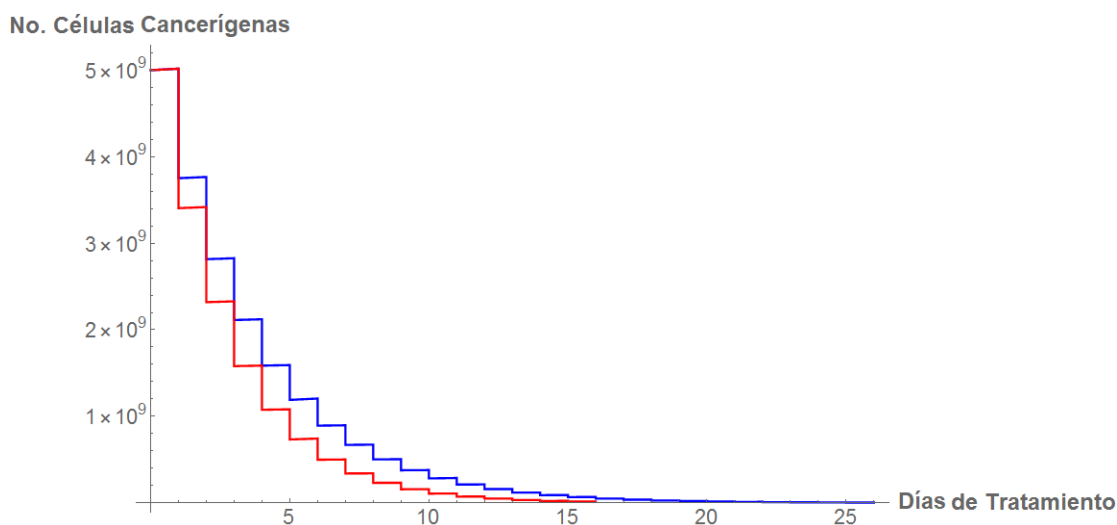


Figura 4.8: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDI (línea azul) y durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día, línea roja), tamaño inicial del tumor de 5 cm^3

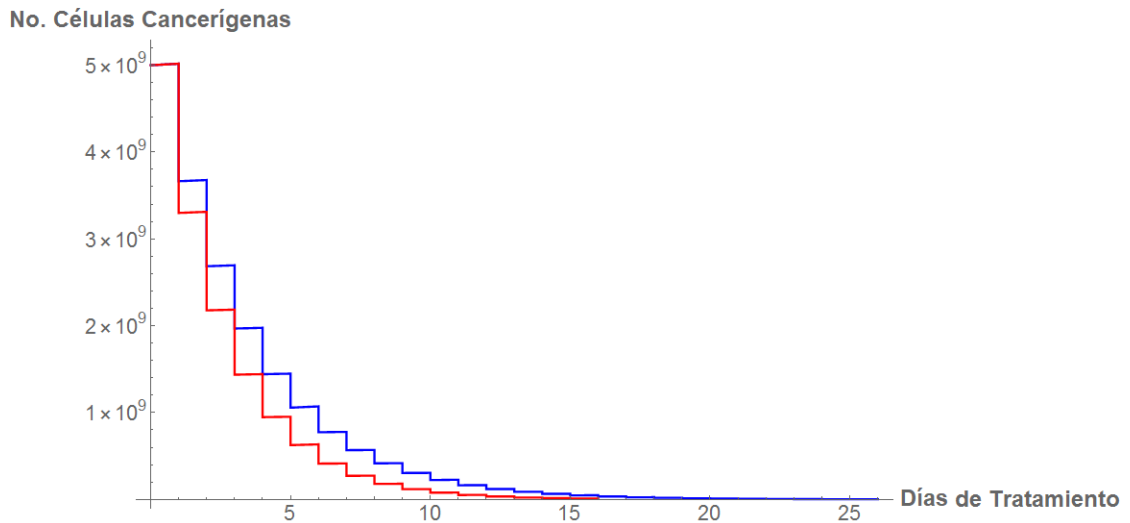


Figura 4.9: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDIS (línea azul) y durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día, línea roja), tamaño inicial del tumor de 5 cm^3

4.1.2. Tratamiento con Optimización de las Dosis

En la sección anterior describimos la metodología que nos llevó a cómo reducir el número de células cancerígenas tomando como restricciones que las dosis fueran positivas y la suma de estas fuera menor o igual a una dosis máxima (3.2.5), (3.2.6) y (C.1.2). La aplicación de los distintos procedimientos nos llevó a elegir los métodos de búsqueda directa en lugar de los basados en gradientes debido a que su implementación computacional (de los de búsqueda directa) requiere menos recursos por lo que computacionalmente resulta óptimo. La implementación de KKT requiere un análisis riguroso respecto de su código, no es el objetivo de este trabajo presentar un análisis de cómo KKT se podría aplicar de manera eficiente a la resolución de este problema, sino más bien una comparación de los distintos métodos que pueden utilizarse además de la respectiva optimización del problema.

Dicho lo anterior y adicionalmente a las restricciones ya impuestas, agregaremos una restricción más relacionada al número de células cancerígenas que queramos alcanzar (un término de parada si se quiere ver de ese modo). Esta restricción será tal que

$$X_{\text{Opt}} - f(D_1, D_2, \dots, D_n) \leq 0 \quad (4.1.2.1)$$

donde X_{Opt} es el número de células cancerígenas objetivo y para este caso lo tomaremos como las células cancerígenas a las que se llegó después del fraccionamiento estándar e hipofraccionamiento de la subsección anterior (tablas 4.1, 4.2 y 4.3). La desigualdad se tomo de esa manera para aprovechar el espacio de búsqueda y que esta iniciara desde el valor X_{Opt} , de igual modo una restricción mediante una igualdad resulta algo muy generalizado para los métodos por la forma misma de la restricción (la función debe ser evaluada en cada una de las dosis optimizadas y forzosamente tendría que ser igual a un valor específico). La adición de esta restricción no supone problemas al análisis planteado en el capítulo anterior para Nelder-Mead o Evolución Diferencial ya que en (C.1.2) se tienen en cuenta un número i de restricciones, por lo que solo se añadiría un valor más a la función de penalización.

Sea X_{OptA} el número de células cancerígenas alcanzado al final de la minimización (el resultado de la minimización del número de células cancerígenas), los resultados de las dosis optimizadas para los 3 diferentes tamaños de tumor tanto en fraccionamiento estándar como hipofraccionamiento son los siguientes (todas las dosis en Gy).

A1) Método de Nelder-Mead para Tumor de 1 cm³

Tabla 4.4: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 781,853$, $X_{\text{OptCDIS}} = 432,199$, Fraccionamiento Estándar, Nelder Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.1361	0.8894	13	1.4330	1.4782
2	2.2880	2.2264	14	2.0366	2.1977
3	2.1056	1.9698	15	0.7540	0.6307
4	2.1936	2.6718	16	2.5165	2.7665
5	2.1134	2.2034	17	0.9258	0.7906
6	1.8495	1.6066	18	2.2628	2.0212
7	2.7418	2.5082	19	2.5676	2.5062
8	1.2340	1.20005	20	1.8081	2.0110
9	2.1795	2.0179	21	2.2754	2.2669
10	3.2059	3.4168	22	1.9821	2.0682
11	2.2117	2.6057	23	1.7214	1.9442
12	2.0904	2.0441	24	2.1244	2.1159
⋮	⋮	⋮	25	2.0321	1.6114
			X_{OptA}	781853	432495

Tabla 4.5: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,21 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1,99 \times 10^6$, Hipofraccionamiento, Nelder Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	3.8968	4.4794	8	1.6686	1.0337
2	2.5870	3.3221	9	2.0070	1.4670
3	2.7498	2.6316	10	3.1805	2.5469
4	3.1597	2.9009	11	4.2046	4.4473
5	1.0621	1.7860	12	1.2585	1.5772
6	2.68004	2.0046	13	1.8767	1.8714
7	3.6634	3.7172	14	2.4643	2.1202
⋮	⋮	⋮	15	3.2190	3.7525
			X_{OptA}	$3,21 \times 10^6$	$1,9903 \times 10^6$

A2) Evolución Diferencial para Tumor de 1 cm^3

Tabla 4.6: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,21 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1,99 \times 10^6$, Hipofraccionamiento, Evolución Diferencial

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.8056	5	8	1.6505	0.6958
2	2.4885	3.0154	9	3.2658	2.6302
3	4.576	1.9242	10	1.4420	4.2543
4	0.0181	0.5371	11	4.0523	0.5748
5	3.4602	4.2117	12	3.6799	3.5509
6	1.7035	2.5407	13	0.0094	4.9409
7	2.8284	3.5×10^{-5}	14	4.9966	3.4011
⋮	⋮	⋮	15	3.5273	2.2039
			X_{OptA}	$3,2119 \times 10^6$	$1,99 \times 10^6$

Tabla 4.7: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 781853$, $X_{\text{OptCDIS}} = 432199$, Fraccionamiento Estándar, Evolución Diferencial

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	0.0012	0.0005	13	4.3936	4.3928
2	1.9056	1.9048	14	0.0013	0.0006
3	5	4.9992	15	2.8663	2.8655
4	1.9345	1.9338	16	4.0979	4.0970
5	2.8196	2.8188	17	0.0017	0.0009
6	4.5586	4.5577	18	3.0855	3.0847
7	0.8442	0.8435	19	0.1018	0.1010
8	2.9040	2.9032	20	2.5310	2.5302
9	2.0654	2.0646	21	0.0011	0.0004
10	0.3074	0.3066	22	0.0016	0.0008
11	1.8679	1.8671	23	2.5245	2.5237
12	1.7714	1.7706	24	0.6162	0.6154
⋮	⋮	⋮	25	3.1246	3.1238
			X_{OptA}	781853	433901

B1) Método de Nelder-Mead para Tumor de 3 cm³

Tabla 4.8: $X_0 = 3 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 2,34 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1,29 \times 10^6$, Fraccionamiento Estándar, Nelder-Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.3873	0.0592	13	1.1823	0.6169
2	1.8092	0.1565	14	2.1162	1.2031
3	2.2578	4.0109	15	1.0672	0.4191
4	2.5829	3.7847	16	2.2502	1.9415
5	1.8665	0.7203	17	1.0358	0.0942
6	2.1298	3.4121	18	1.9511	2.1850
7	2.8248	4.0976	19	2.3454	2.7611
8	1.3073	0.9125	20	1.8136	2.0019
9	2.3203	0.2389	21	2.5759	2.5696
10	3.1848	2.6805	22	1.7259	2.7712
11	2.1848	2.6483	23	1.7699	1.9590
12	2.0219	3.1390	24	1.9748	2.5082
⋮	⋮	⋮	25	2.1193	2.6491
			X_{OptA}	$2,34 \times 10^6$	$1,29 \times 10^6$

Tabla 4.9: $X_0 = 3 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 9,66 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 6 \times 10^6$, Hipofraccionamiento, Nelder-Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	3.8668	3.8418	8	1.6729	1.6925
2	2.7095	2.5412	9	1.9612	2.0471
3	2.6894	2.7539	10	3.1545	3.2498
4	3.1015	3.1090	11	4.2320	4.1810
5	1.0804	0.9982	12	1.2888	1.2885
6	2.6054	2.7977	13	1.8193	1.9580
7	3.7450	3.5465	14	2.5317	2.4579
⋮	⋮	⋮	15	3.1922	3.2015
			X_{OptA}	$9,6606 \times 10^6$	6×10^6

B2) Evolución Diferencial para Tumor de 3 cm^3

Tabla 4.10: $X_0 = 3 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 9,66 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 6 \times 10^6$, Hipofraccionamiento, Evolución Diferencial

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	2.8277	2.5651	8	3.7129	1.6025
2	0.6789	0.7065	9	1.1722	2.4491
3	4.2979	3.5723	10	4.7191	5
4	0.0814	2.8311	11	0.3851	1.5179
5	2.9576	$7,14 \times 10^{-5}$	12	0.0003	4.0408
6	3.9729	1.6250	13	4.7296	1.5052
7	0.0005	2.2076	14	4.9122	4.8539
⋮	⋮	⋮	15	4.8216	4.9939
			X_{OptA}	$9,66 \times 10^6$	6×10^6

Tabla 4.11: $X_0 = 3 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 2,34 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1,29 \times 10^6$, Fraccionamiento Estándar, Evolución Diferencial

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	0.7311	0.0513	13	2.3276	0.4244
2	2.9820	2.7402	14	3.0926	0.8452
3	0.8630	3.2385	15	3.3146	2.929
4	3.7462	3.2807	16	1.7019	0.8864
5	0.9006	4.9747	17	0.0582	0.3958
6	2.6499	0.8398	18	2.8912	4.4232
7	1.4931	5	19	2.7682	2.8125
8	3.6534	0.3617	20	3.4875	0.6921
9	2.7869	2.0457	21	3.1198	0.6576
10	4.1562	0.5651	22	0.5834	0.3861
11	0.0647	1.2935	23	0.6560	2.5259
12	0.5082	5	24	0.7064	0.0399
⋮	⋮	⋮	25	0.2511	2.8975
			X_{OptA}	$2,34 \times 10^6$	$1,29 \times 10^6$

C1) Método de Nelder-Mead para Tumor de 5 cm³

Tabla 4.12: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,91 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 2,16 \times 10^6$, Fraccionamiento Estándar, Nelder-Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.2957	1.1366	13	1.8425	1.4333
2	2.6346	2.2877	14	2.1871	2.0364
3	2.3907	2.1054	15	0.1492	0.7594
4	2.7295	2.1933	16	2.7312	2.5161
5	1.6963	2.1132	17	0.4750	0.9265
6	1.6571	1.8495	18	2.4928	2.2625
7	2.5608	2.7412	19	2.7176	2.5671
8	1.1545	1.2345	20	1.8751	1.8081
9	1.7347	2.1793	21	1.8383	2.2751
10	3.5227	3.2049	22	2.2833	1.9820
11	1.7420	2.2115	23	1.8714	1.7215
12	2.248	2.0902	24	2.3032	2.1242
⋮	⋮	⋮	25	1.5996	2.0320
			X_{OptA}	$3,91 \times 10^6$	$2,16 \times 10^6$

Tabla 4.13: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 1,61 \times 10^7$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1 \times 10^7$, Hipofraccionamiento, Nelder-Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	4.0007	3.7169	8	1.5425	1.7453
2	2.7194	2.6373	9	1.9549	2.0268
3	2.7634	2.6960	10	3.1379	3.4008
4	3.2021	2.7927	11	4.1360	4.2754
5	1.0645	1.3018	12	1.2504	1.5895
6	2.5208	2.3902	13	1.7115	1.8685
7	3.9532	3.3391	14	2.4506	3.0697
⋮	⋮	⋮	15	3.2285	2.8288
			X_{OptA}	$1,61 \times 10^7$	1×10^7

C2) Evolución Diferencial para Tumor de 5 cm^3

Tabla 4.14: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 1,61 \times 10^7$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1 \times 10^7$, Hipofraccionamiento, Evolución Diferencial

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	0.0979	0.0164	8	0.2671	4.9636
2	5	4.3258	9	2.6259	3.3589
3	5	0.9926	10	0.1929	2.2039
4	3.2513	4.1397	11	2.9213	1.1354
5	4.5777	0.7214	12	1.9172	2.8005
6	0.6695	4.1147	13	2.8370	4.7938
7	3.3999	2.3025	14	3.1548	3.2773
⋮	⋮	⋮	15	3.5053	0.2754
			X_{OptA}	$1,61 \times 10^7$	1×10^7

Tabla 4.15: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,91 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 2,16 \times 10^6$, Fraccionamiento Estándar, Evolución Diferencial

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	0.0905	1.282	13	0.5506	0.1773
2	2.1106	0.2555	14	0.0009	1.7040
3	0.0003	4.7816	15	5	0.9745
4	0.0003	0.4404	16	4.9689	0.9657
5	2.4665	3.4796	17	1.4157	3.1834
6	4.9995	3.0439	18	4.0386	2.5464
7	0.0005	3.4388	19	3.5479	1.1409
8	4.0832	2.4072	20	0.0003	1.1610
9	4.9995	3.7489	21	1.6387	3.8265
10	0.6721	0.5378	22	1.7595	1.8750
11	0.0007	1.0724	23	1.6828	1.1390
12	3.4327	1.4535	24	1.6347	1.1223
⋮	⋮	⋮	25	0.0013	3.7278
			X_{OptA}	$3,91 \times 10^6$	$2,16 \times 10^6$

Para los tres tamaños de tumor los resultados son satisfactorios. Mediante Nelder-Mead, para CDI en el tumor de 1 cm^3 y fraccionamiento estándar, X_{OptA} llega al valor de X_{OptCDIS} , el mismo método para CDIS solo presenta una diferencia de 296 células (tabla 4.4) y en hipofraccionamiento para CDIS existe una diferencia de 300 células (tabla 4.5). Para el mismo tamaño de tumor evolución diferencial presenta una diferencia de 1900 células respecto del valor fijado en CDI en Hipofraccionamiento. Para los demás resultados del tumor de 1 cm^3 y evolución diferencial CDIS presenta una diferencia de 1702 células, CDI alcanza el valor fijado. Dentro del análisis del tumor de 3 cm^3 , ambos métodos llegan al valor estipulado salvo en Nelder Mead para CDI donde se presenta una diferencia de 600 células. Finalmente para el tumor de 5 cm^3 de igual forma ambos métodos alcanzan el valor fijado de número de células. Bajo un esquema general, podemos decir que ambos métodos nos dan resultados bastante

buenos ya que las diferencias son del orden de 10^{-3} mm^3 y de 10^{-4} mm^3 .

Otro aspecto importante es la distribución general de las dosis optimizadas. Recordemos que minimizamos el número de células cancerígenas en la 15 y 25 sesión de tratamiento, sin embargo la ecuación de nuestro modelo en esas sesiones en específico, depende del valor de cada una de las sesiones previas, es decir, el modelo toma en consideración cada uno de los días de tratamiento previos, en base a ello la optimización se realiza tal que cada una de las dosis está fijada a un día del tratamiento (día 1 - dosis d1, etc) por lo que las dosis no son intercambiables. En resumidas cuentas, las dosis encontradas son tales que minimizan el número de células cancerígenas a un valor prefijado de tal manera que se debe de seguir la distribución ordenada de las dosis.

Así mismo (y ya que se toma en cuenta la dependencia de cada uno de los días de tratamiento previos a la última sesión) podemos observar que para los resultados de Nelder-Mead, las dosis siguen un patrón relativo a una "dosis media" ($\approx 2 \text{ Gy}$ para fraccionamiento estándar y $\approx 2.66 \text{ Gy}$ para hipofraccionamiento) esto ocasiona que si una dosis llega a ser muy alta, la siguiente dosis tendrá un valor mucho menor con el propósito de compensar que el valor final de células cancerígenas cumpla la restricción impuesta (el criterio de parada que hemos mencionado antes), si la dosis llega a ser pequeña, se observa que la siguiente dosis tratará de compensar el resultado final aumentando su valor. Lo anterior puede deberse a la forma en que se encuentran los mínimos para cada método ya que si observamos la distribución de dosis de Evolución Diferencial, estas no tienen un patrón definido (contrario a lo que se aprecia en el caso de Nelder-Mead).

Si graficamos la dosis vs el número de día del tratamiento (para Nelder-Mead, como ya lo habamos mencionado) podemos apreciar mejor el argumento del párrafo anterior y observamos como las dosis fluctúan a lo largo de una dosis media. Se muestran los casos para 1 cm^3 y 5 cm^3

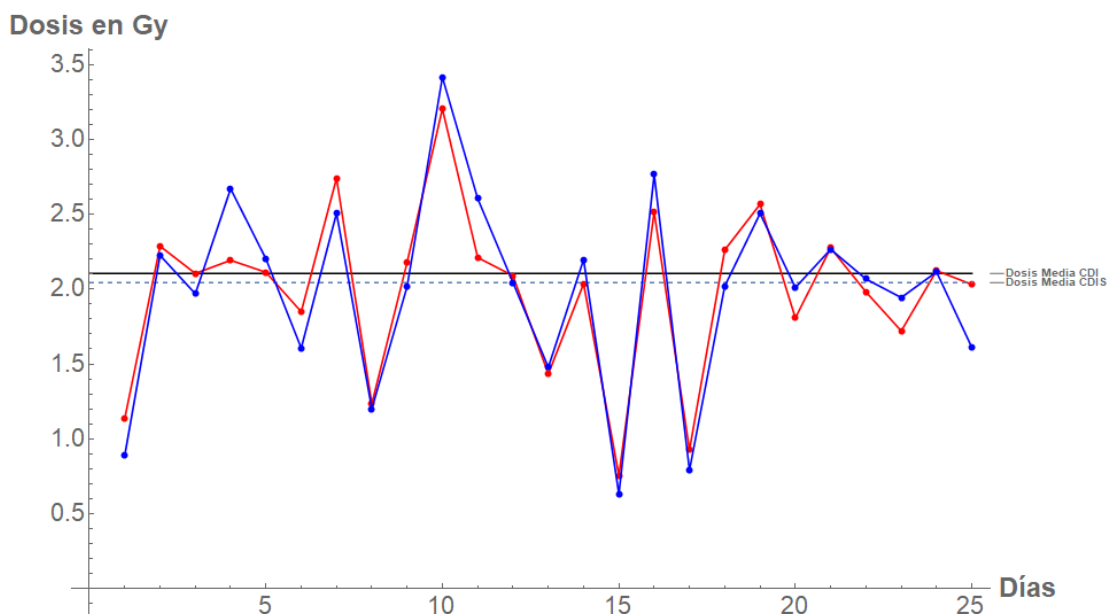


Figura 4.10: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 1 cm^3 y fraccionamiento estándar, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea sólida CDI, línea punteada CDIS

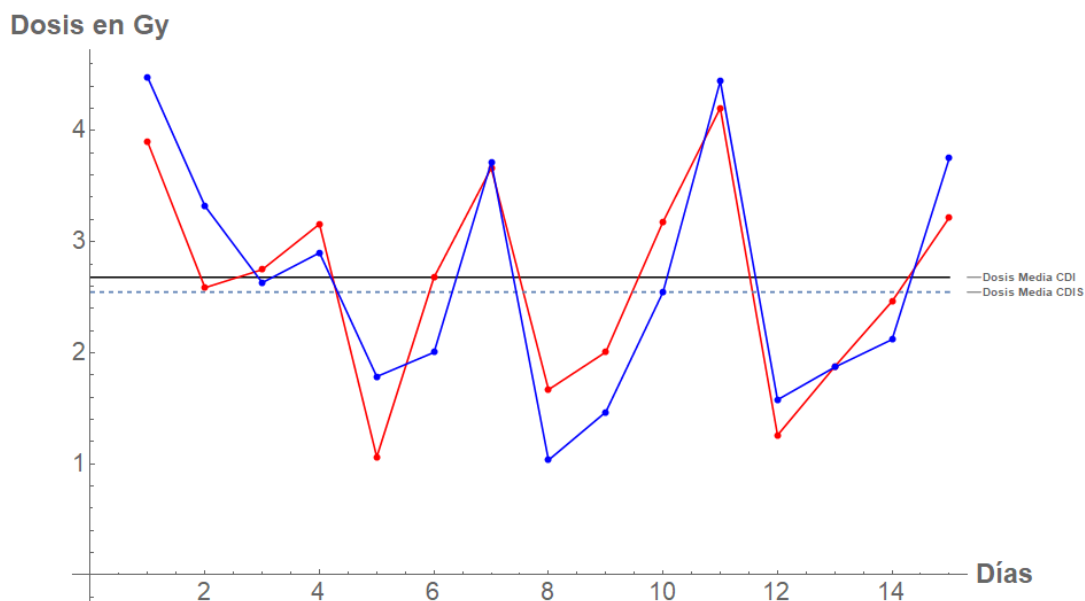


Figura 4.11: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 1 cm^3 e hipofraccionamiento, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea sólida CDI, línea punteada CDIS

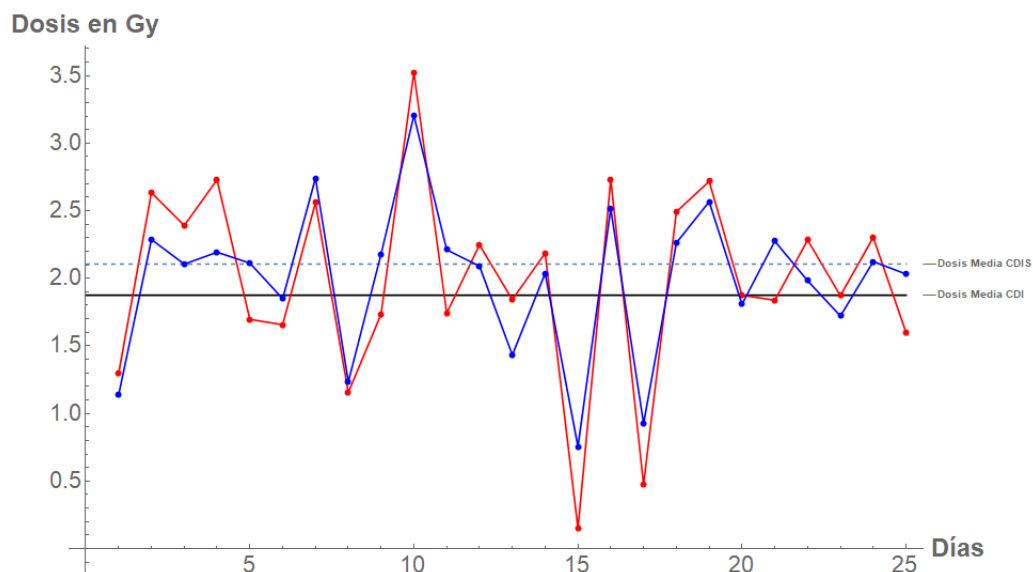


Figura 4.12: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 5 cm^3 y fraccionamiento estándar, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea solida CDI, línea punteada CDIS

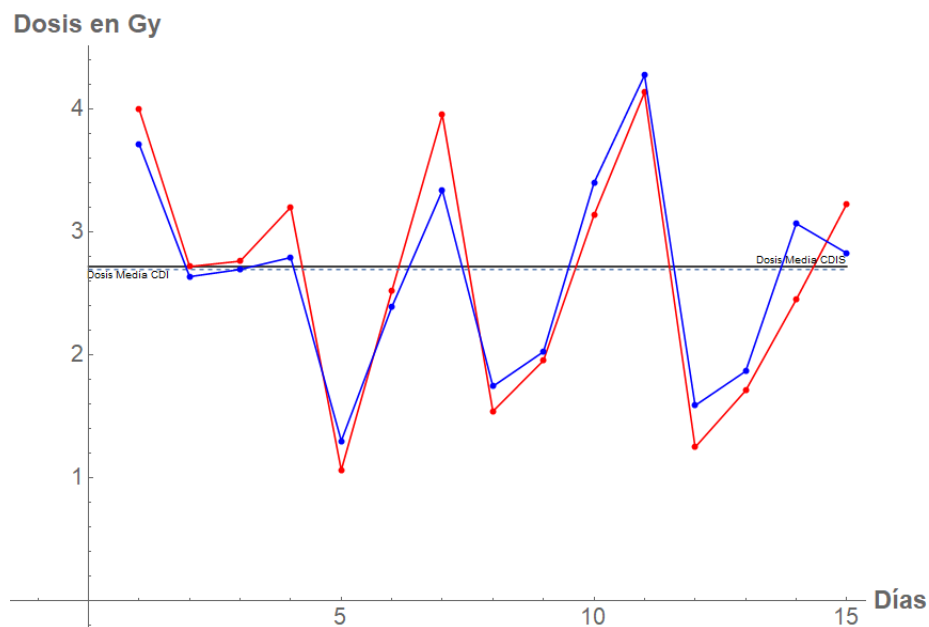


Figura 4.13: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 5 cm^3 e hipofraccionamiento, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea solida CDI, línea punteada CDIS

Adicionalmente podemos cambiar el número de células cancerígenas al que queremos llegar, dependiendo del valor ambos métodos podrían alcanzar X_{OptA} o un valor cercano a el. Reiteramos que los valores del número de células cancerígenas se tomaron de tal modo que se pudiera comparar el número que se obtiene al final de un tratamiento con dosis estándar (usadas actualmente) y dosis optimizadas.

Ahora que hemos obtenido las dosis optimizadas para cada tamaño de tumor y tratamiento, veamos como se comporta el aumento y disminución de células cancerígenas tal y como vimos en la sección 4.1.1, es decir, simularemos el tratamiento con estas dosis.

Simulación del Tratamiento con Dosis Optimizadas

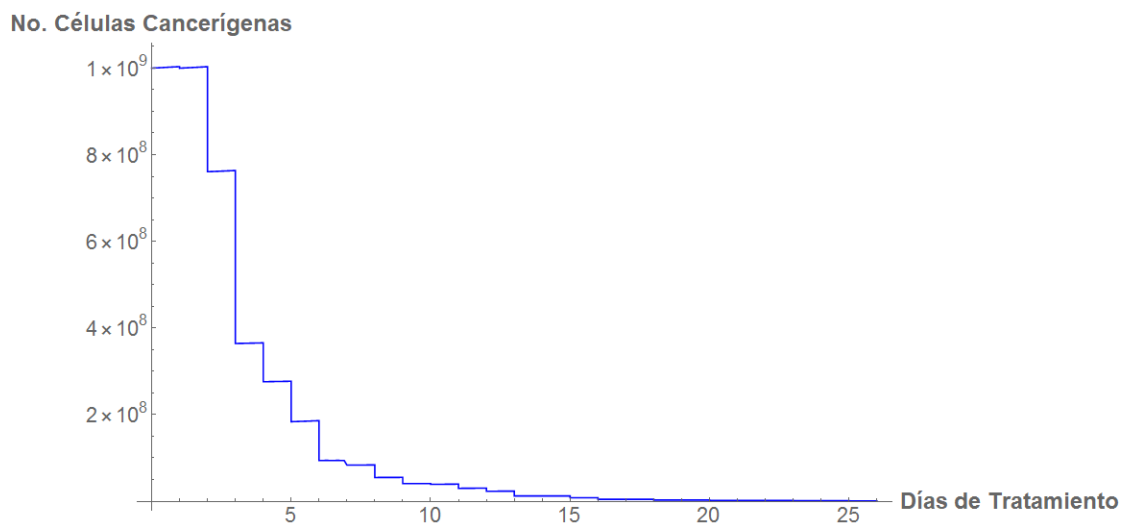


Figura 4.14: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDI, tamaño inicial del tumor de 1 cm^3 , Método de Evolución Diferencial

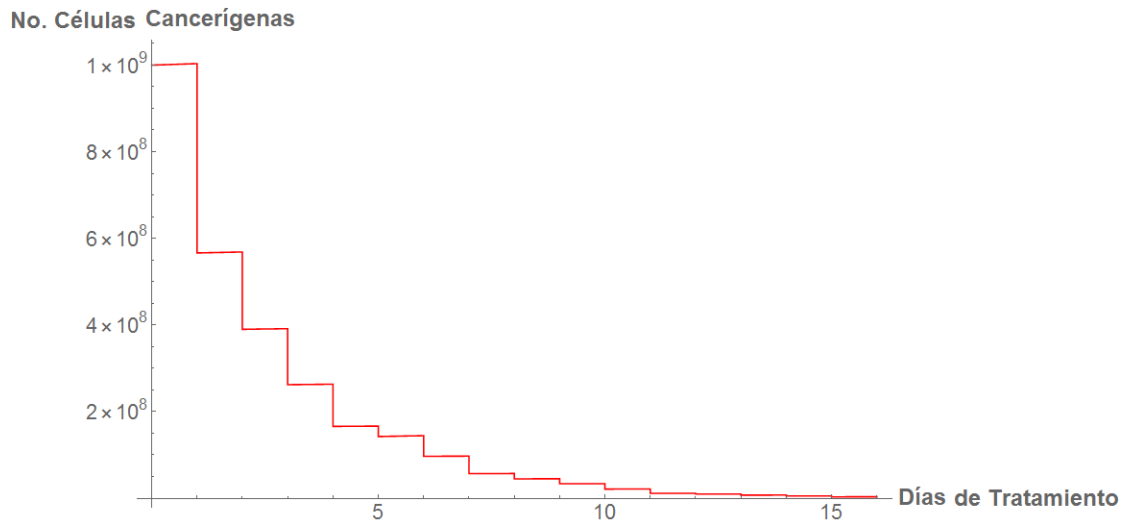


Figura 4.15: No. de células cancerígenas durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día) para CDI, tamaño inicial del tumor de 1 cm^3 , Método de Nelder-Mead

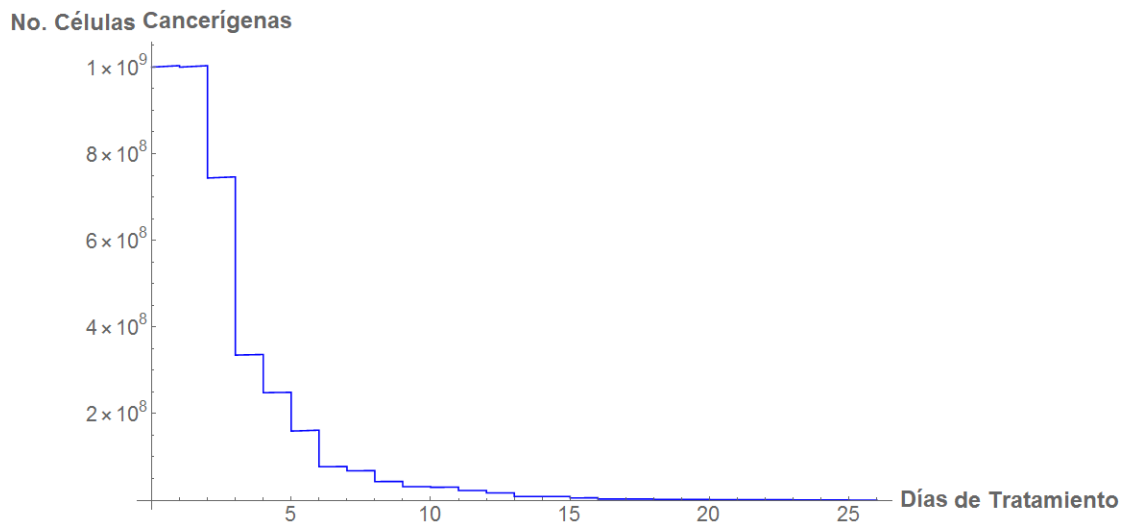


Figura 4.16: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDIS, tamaño inicial del tumor de 1 cm^3 , Método de Evolución Diferencial

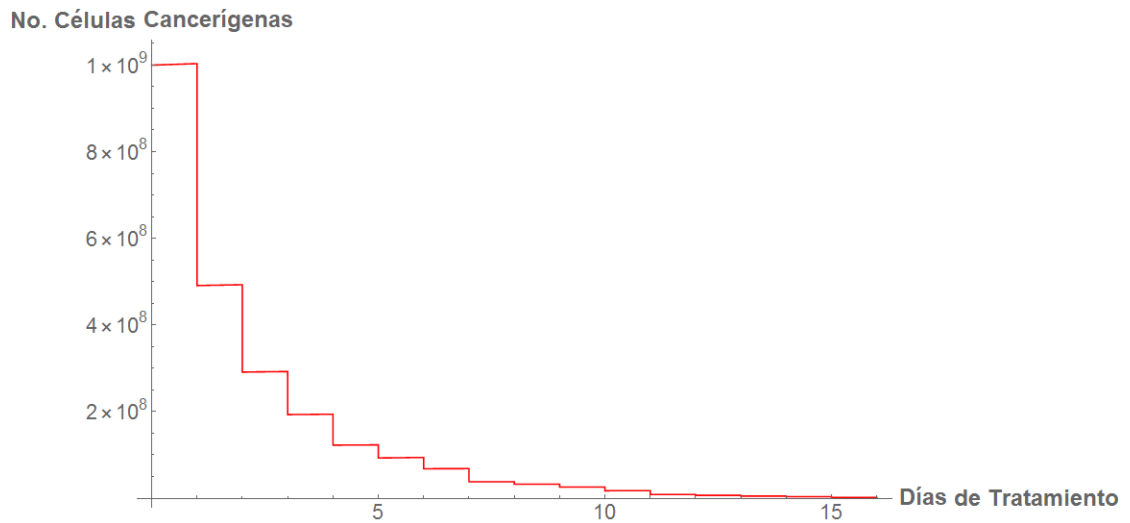


Figura 4.17: No. de células cancerígenas durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día) para CDIS, tamaño inicial del tumor de 1 cm^3 , Método de Nelder-Mead

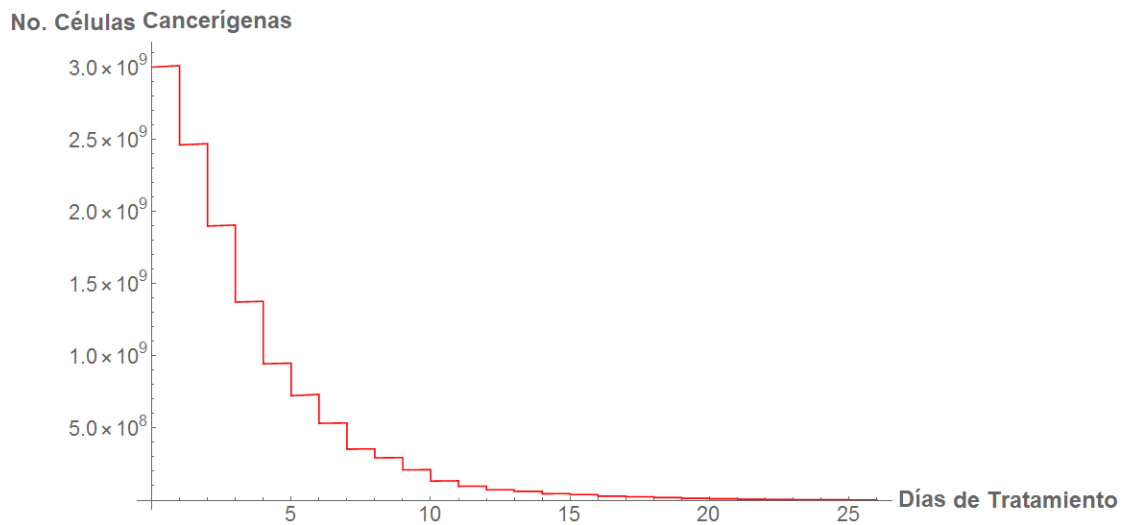


Figura 4.18: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDI, tamaño inicial del tumor de 3 cm^3 , Método de Nelder-Mead

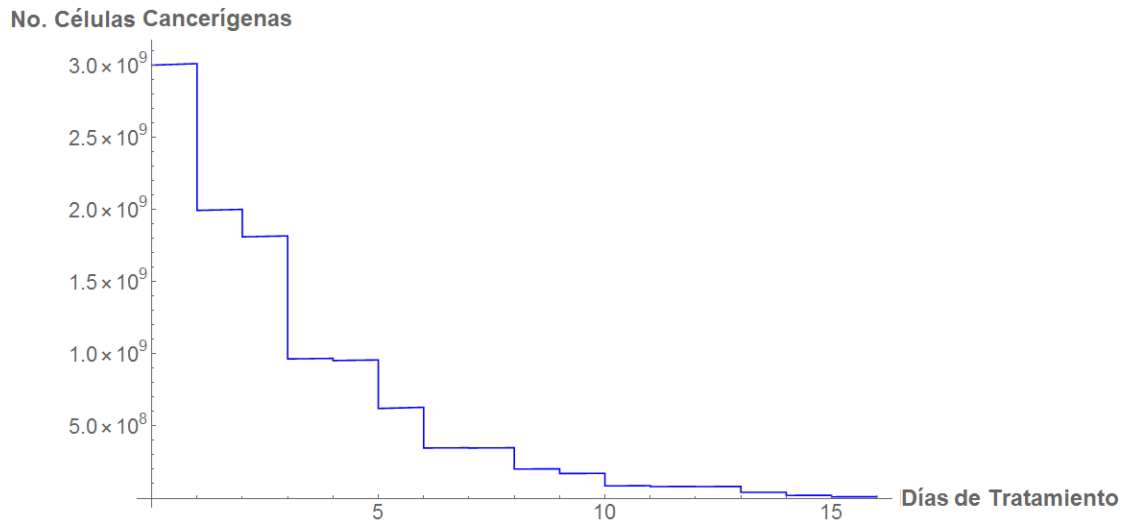


Figura 4.19: No. de células cancerígenas durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día) para CDI, tamaño inicial del tumor de 3 cm^3 , Método de Evolución Diferencial

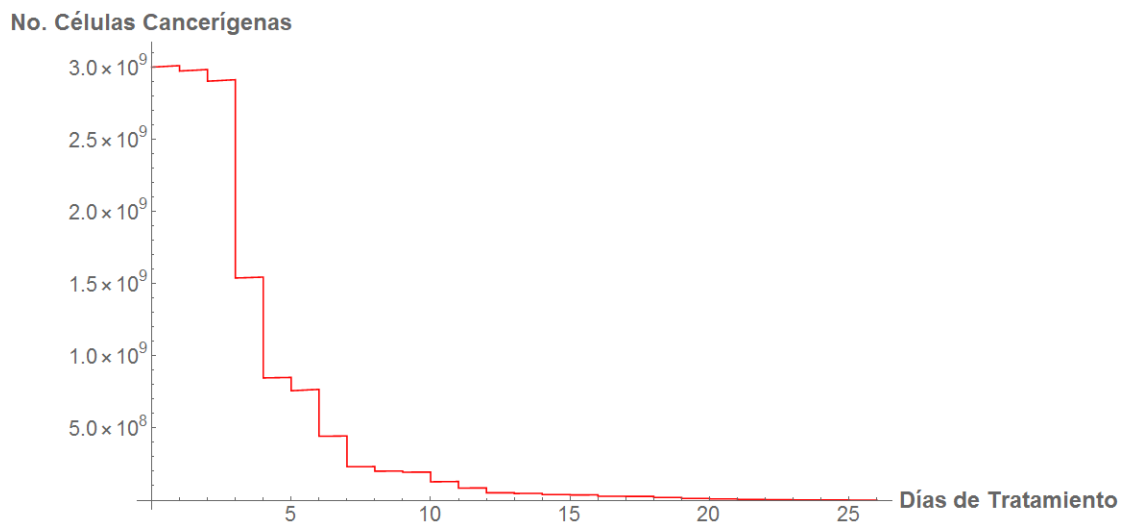


Figura 4.20: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDIS, tamaño inicial del tumor de 3 cm^3 , Método de Nelder-Mead

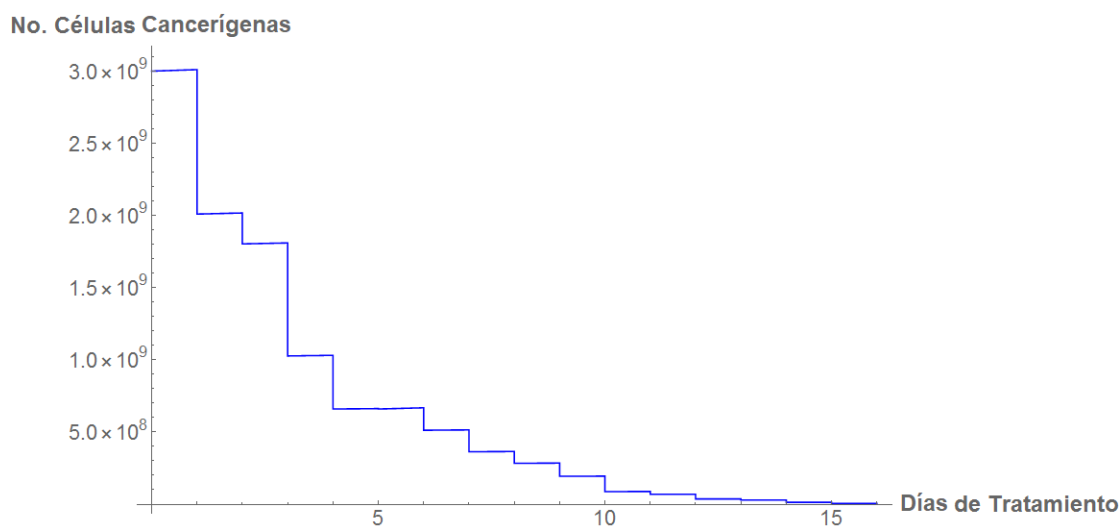


Figura 4.21: No. de células cancerígenas durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día) para CDIS, tamaño inicial del tumor de 3 cm^3 , Método de Evolución Diferencial

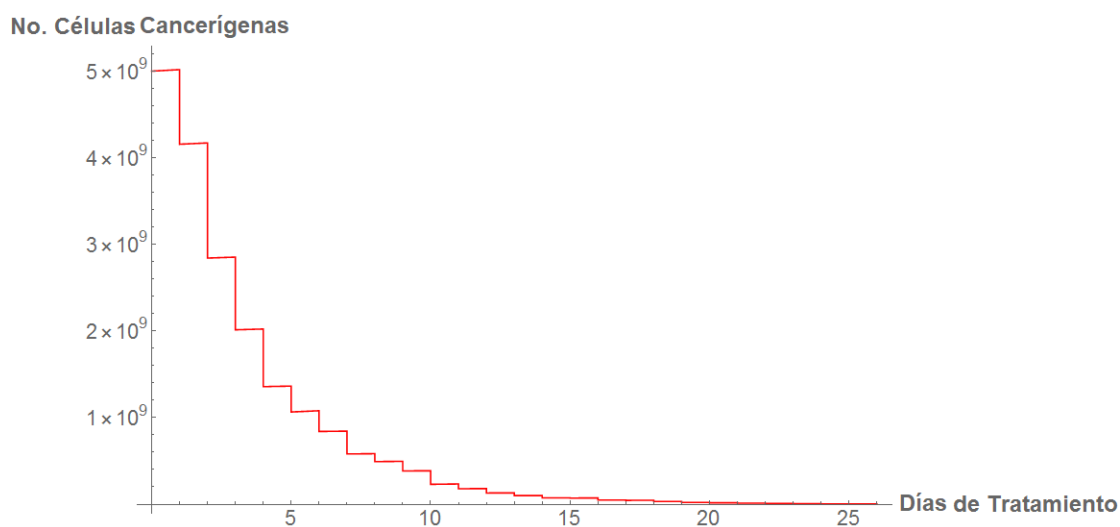


Figura 4.22: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDI, tamaño inicial del tumor de 5 cm^3 , Método de Nelder-Mead

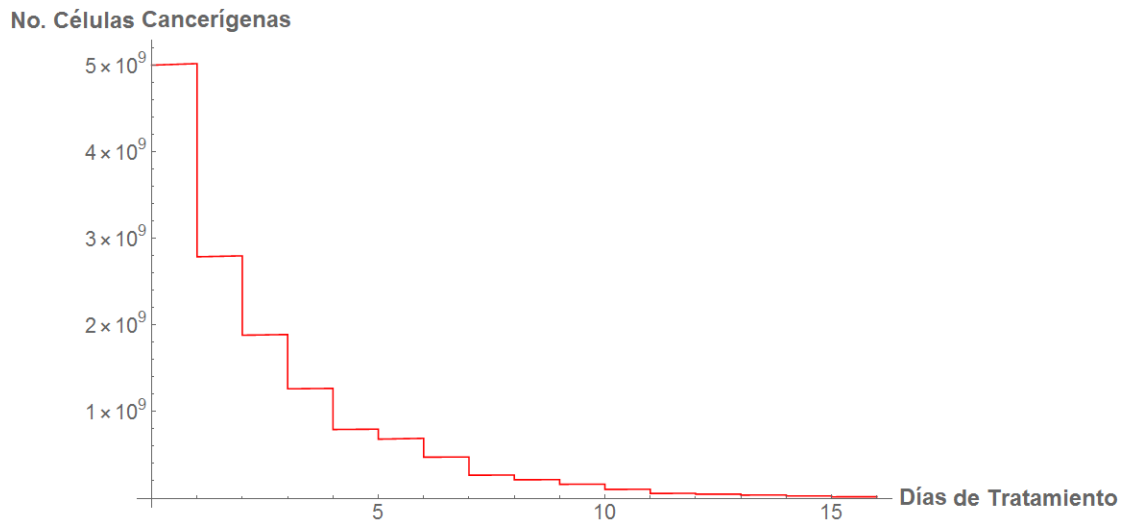


Figura 4.23: No. de células cancerígenas durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día) para CDI, tamaño inicial del tumor de 5 cm^3 , Método de Nelder-Mead

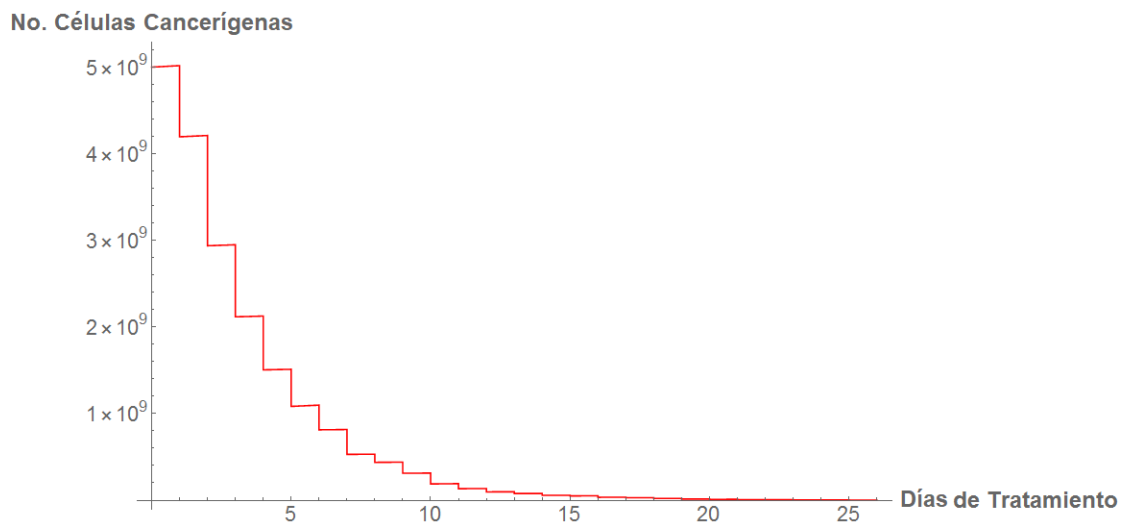


Figura 4.24: No. de células cancerígenas durante el fraccionamiento estándar (2 Gy por día) para CDIS, tamaño inicial del tumor de 5 cm^3 , Método de Nelder-Mead

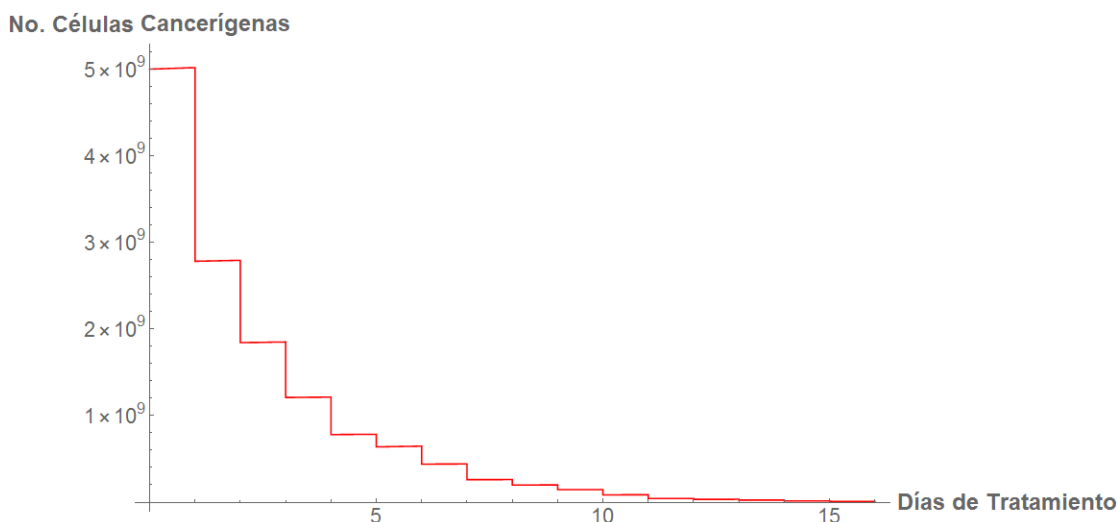


Figura 4.25: No. de células cancerígenas durante el hipofraccionamiento (2.66 Gy por día) para CDIS, tamaño inicial del tumor de 5 cm^3 , Método de Nelder-mead

Se optó por mostrar el método para los casos en que tuvo mejores resultados para cada tipo de tumor, en el último caso (tumor de 5 cm^3) se mostró el resultado para Nelder-Mead ya que es el que presenta un comportamiento bastante estable. En general se observa que Nelder-Mead, al oscilar en valores de dosis respecto de un "valor promedio", presenta una tendencia estable. Por otro lado Evolución Diferencial al presentar una distribución de dosis no tan regular, se observa que el tratamiento no es tan estable, las dosis altas obtenidas mediante este método ocasionan que exista una disminución súbita del número de células cancerígenas (por ejemplo la figura 4.16). Si bien las dosis obtenidas por ambos métodos logran reducir el número de células cancerígenas hasta el valor prefijado (o cercano a el) no se puede ignorar el efecto biológico que pudiera ocasionar al paciente (por ejemplo evolución diferencial en ocasiones arroja dosis altas). Con esto en mente y el hecho de que los valores de la dosificación estándar estén muy cercanos a los obtenidos mediante la optimización (para el caso de Nelder-Mead), nos da una pista sobre que el tratamiento actual se encuentra muy próximo a valores óptimos teóricos. Además los especialistas en el área lograron acordar los valores para dosis estándares dados conocimientos específicos sobre fisiología del organismo bajo radiación, efectos secundarios, etc. Por lo que sus resultados se encuentran en alguna frontera de las dosis óptimas "teóricas reales". Para

investigar más sobre este punto tomaremos el algoritmo de Nelder Mead solo que ahora especificaremos los puntos iniciales del simplex (daremos un vector de inicialización) ya que el objetivo es encontrar las dosis óptimas estos puntos iniciales corresponderán a las dosis estándar (usadas actualmente) que son de 2 Gy para fraccionamiento estándar y de 2.66 Gy para hipofraccionamiento.

Con estos datos obtenemos los siguientes resultados:

*** Nelder-Mead con inicialización para Tumor de 1 cm³**

Tabla 4.16: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 781853$, $X_{\text{OptCDIS}} = 432199$, Fraccionamiento Estándar, Nelder Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.6231	1.9829	13	1.5089	1.3929
2	1.8510	2.5527	14	2.2683	2.4747
3	2.3865	1.7291	15	0.8596	1.1898
4	2.4724	1.9146	16	2.0432	2.4724
5	1.7419	1.7403	17	1.1526	1.3659
6	1.8072	1.8591	18	2.245	2.2377
7	2.6402	2.7301	19	2.3248	1.9371
8	1.2117	1.4499	20	2.0717	1.5824
9	1.8691	2.1713	21	2.1001	1.7490
10	2.9274	3.1899	22	1.8284	1.5910
11	2.1661	2.2703	23	1.7194	2.0828
12	2.5434	2.2143	24	2.1677	1.4492
⋮	⋮	⋮	25	2.2765	2.4804
			X_{OptA}	781853	432199

Tabla 4.17: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,21 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1,9903 \times 10^6$, Hipofraccionamiento, Nelder-Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	2.9666	3.4238	8	2.3486	1.9825
2	3.0205	3.3966	9	2.1518	1.9401
3	2.1979	2.0865	10	4.0034	3.8438
4	2.2021	1.9331	11	4.4891	4.2920
5	1.2710	1.1561	12	1.5453	2.0480
6	2.7546	2.5552	13	2.3446	2.6674
7	2.2428	2.4024	14	3.5050	3.4090
⋮	⋮	⋮	15	2.6513	2.5772
			X_{OptA}	$3,21 \times 10^6$	$1,9903 \times 10^6$

* Nelder-Mead con inicialización para Tumor de 5 cm^3

Tabla 4.18: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 1,61 \times 10^7$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1 \times 10^7$, Hipofraccionamiento, Nelder-Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	2.7643	3.5244	8	2.6012	2.4199
2	3.5126	3.4377	9	2.2527	2.1303
3	2.4875	2.4155	10	3.8243	3.6504
4	2.2411	2.1169	11	4.1167	4.5802
5	1.2911	1.2266	12	1.7112	1.4685
6	2.7938	2.4679	13	2.2698	2.2918
7	2.2441	1.8992	14	3.2095	3.7173
⋮	⋮	⋮	15	2.3650	2.3111
			X_{OptA}	$1,61 \times 10^7$	1×10^7

Tabla 4.19: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,91 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 2,16 \times 10^6$, Fraccionamiento Estándar, Nelder-Mead

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.5684	1.4911	13	1.2632	1.3684
2	2.0498	1.7928	14	2.1397	1.9786
3	2.1622	1.9924	15	0.8296	1.1074
4	2.3221	2.5110	16	2.1859	2.3118
5	2.0184	1.9999	17	1.1453	1.3568
6	1.9067	2.1190	18	2.1106	2.2048
7	2.6149	2.6332	19	2.4451	2.0834
8	1.2663	1.5224	20	2.0539	1.6069
9	2.1594	2.2878	21	2.0118	2.2336
10	3.1086	2.7938	22	1.8624	1.7028
11	2.1685	2.0109	23	1.5853	1.9221
12	2.5942	2.2944	24	2.0675	2.3167
⋮	⋮	⋮	25	2.1706	2.1732
			X_{OptA}	$3,9156 \times 10^6$	$2,16 \times 10^6$

Solo se muestran los casos de 1 cm^3 y 5 cm^3 por simplicidad. Es notable el hecho de que las dosis se aproximan al valor de 2 Gy para fraccionamiento estándar y de 2.66 Gy para hipofraccionamiento como se muestra en las siguientes gráficas que corresponden a las tablas 4.16 a 4.19.

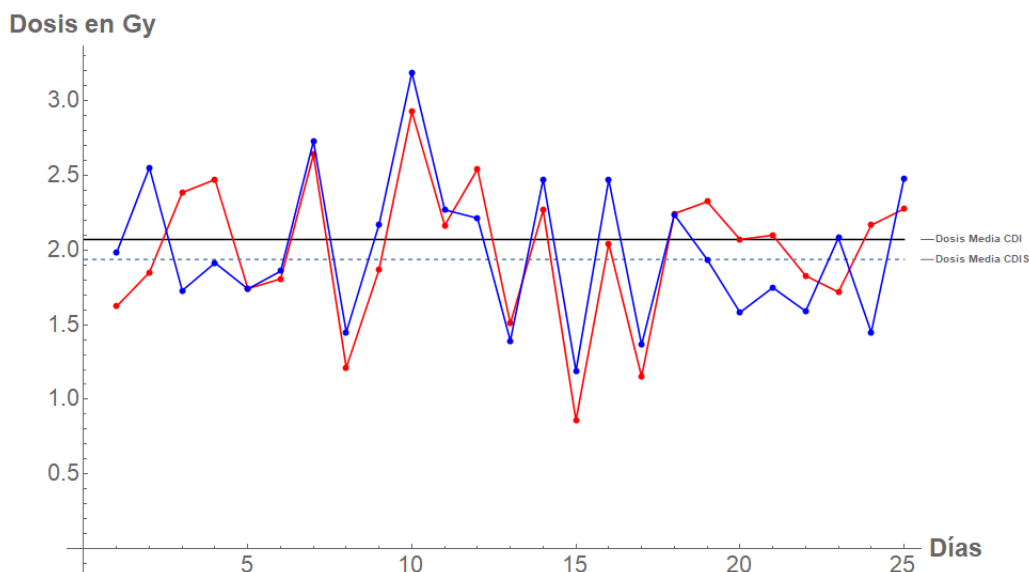


Figura 4.26: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 1 cm^3 , fraccionamiento estándar y vector de inicialización, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea solida CDI, línea punteada CDIS



Figura 4.27: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 1 cm^3 , hipofraccionamiento y vector de inicialización, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea solida CDI, línea punteada CDIS

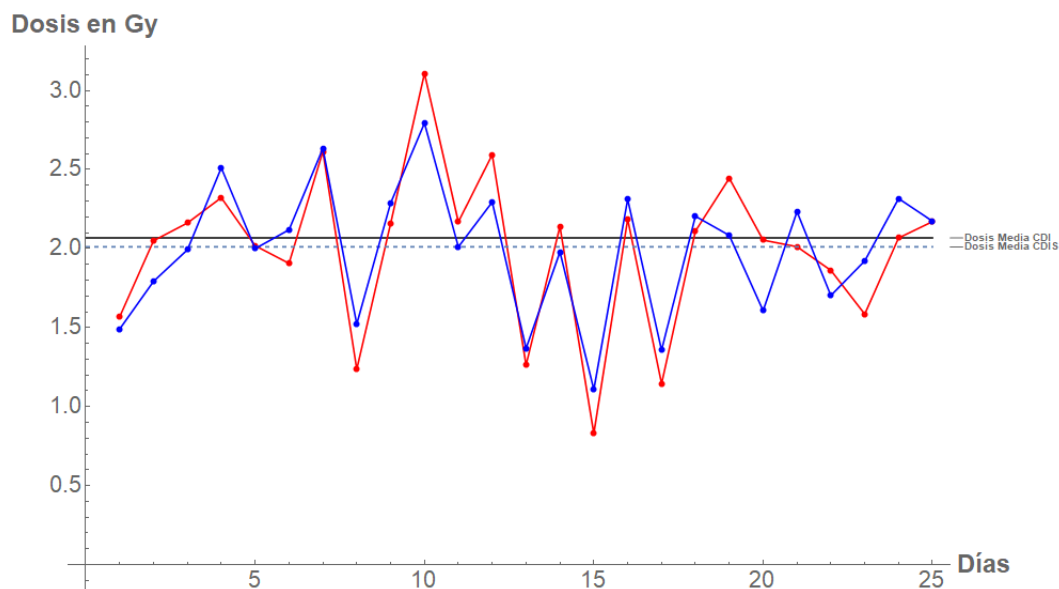


Figura 4.28: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 5 cm^3 , fraccionamiento estándar y vector de inicialización, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea solida CDI, línea punteada CDIS

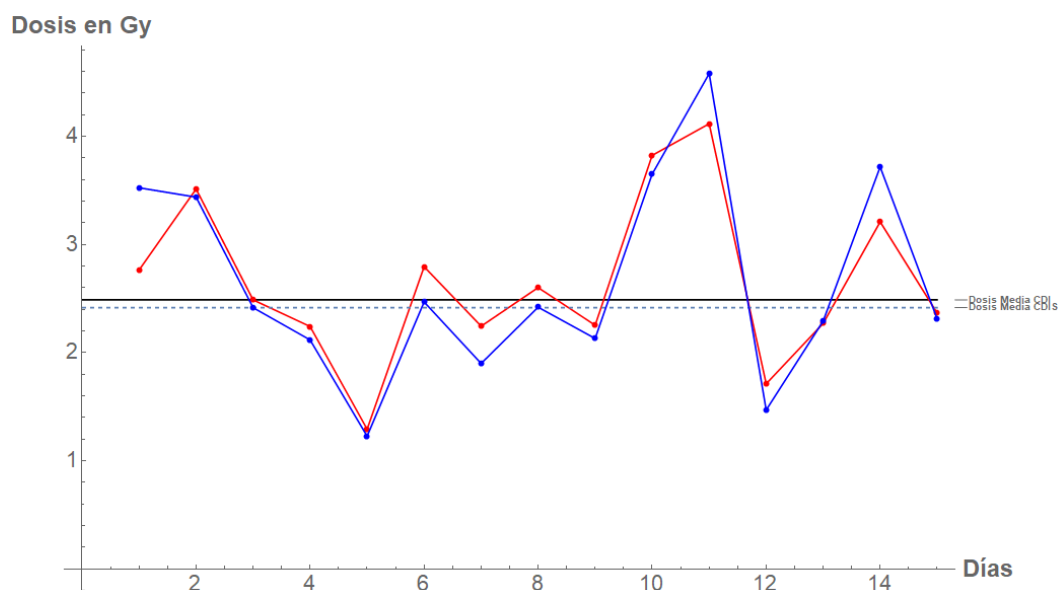


Figura 4.29: Comportamiento de las dosis a lo largo de los días del tratamiento con Nelder-Mead para el tumor de 5 cm^3 , hipofraccionamiento y vector de inicialización, en rojo CDI y en azul CDIS; dosis media: línea solida CDI, línea punteada CDIS

Para continuar con el análisis (y por comparación) utilizaremos ahora un método de optimización basado en gradientes llamado Método de Punto Interior. Este algoritmo modifica las condiciones de KKT y utiliza un parámetro de perturbación a modo de penalizar las soluciones que no estén dentro de una región factible mediante la utilización de una especie de función de barrera. No es nuestra intención desarrollar la metodología de todos los posibles métodos de optimización ya que la forma de implementarlos es muy parecida al pertenecer solo a dos tipos: basados en gradientes y de búsqueda directa. Para un análisis detallado sobre el método de punto interior se puede consultar [2]. Ya que nos interesa la comparación dando la inicialización o vector de inicialización solo mostraremos resultados para este caso.

*** Método de Punto Interior con inicialización para Tumor de 1 cm³**

Tabla 4.20: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 781853$, $X_{\text{OptCDIS}} = 432199$, Fraccionamiento Estándar, Punto Interior

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.9913	1.9909	13	1.9913	1.9909
2	1.9913	1.9909	14	1.9913	1.9909
3	1.9913	1.9909	15	1.9913	1.9909
4	1.9913	1.9909	16	2.0093	2.0126
5	1.9913	1.9909	17	1.9913	1.9909
6	2.0093	2.0126	18	1.9913	1.9909
7	1.9913	1.9909	19	1.9913	1.9909
8	1.9913	1.9909	20	1.9913	1.9909
9	1.9913	1.9909	21	2.0093	2.0126
10	1.9913	1.9909	22	1.9913	1.9909
11	2.0093	2.0126	23	1.9913	1.9909
12	1.9913	1.9909	24	1.9913	1.9909
⋮	⋮	⋮	25	1.9913	1.9909
X_{OptA}			781853	432199	

Tabla 4.21: $X_0 = 1 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,21 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1,9903 \times 10^6$, Hipofraccionamiento, Punto Interior

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	2.6510	2.6523	8	2.6510	2.6523
2	2.6510	2.6523	9	2.6510	2.6523
3	2.6510	2.6523	10	2.6510	2.6523
4	2.6510	2.6523	11	2.6622	2.6627
5	2.6510	2.6523	12	2.6510	2.6523
6	2.6622	2.6627	13	2.6510	2.6523
7	2.6510	2.6523	14	2.6510	2.6523
⋮	⋮	⋮	15	2.6510	2.6523
			X_{OptA}	$3,21 \times 10^6$	$1,9903 \times 10^6$

* Método de Punto Interior con inicialización para Tumor de 5 cm^3

Tabla 4.22: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 1,61 \times 10^7$, $X_{\text{OptCDIS}} = 1 \times 10^7$, Hipofraccionamiento, Punto Interior

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	2.6488	2.6496	8	2.6488	2.6496
2	2.6488	2.6496	9	2.6488	2.6496
3	2.6488	2.6496	10	2.6488	2.6496
4	2.6488	2.6496	11	2.6620	2.6613
5	2.6488	2.6496	12	2.6488	2.6496
6	2.6620	2.6613	13	2.6488	2.6496
7	2.6488	2.6496	14	2.6488	2.6496
⋮	⋮	⋮	15	2.6488	2.6496
			X_{OptA}	$1,61 \times 10^7$	1×10^7

Tabla 4.23: $X_0 = 5 \text{ cm}^3$, $X_{\text{OptCDI}} = 3,91 \times 10^6$, $X_{\text{OptCDIS}} = 2,16 \times 10^6$, Fraccionamiento Estándar, Punto Interior

Número de Dosis	CDI	CDIS	Número de Dosis	CDI	CDIS
1	1.9907	1.9907	13	1.9907	1.9907
2	1.9907	1.9907	14	1.9907	1.9907
3	1.9907	1.9907	15	1.9907	1.9907
4	1.9907	1.9907	16	2.0095	2.0120
5	1.9907	1.9907	17	1.9907	1.9907
6	2.0095	2.0120	18	1.9907	1.9907
7	1.9907	1.9907	19	1.9907	1.9907
8	1.9907	1.9907	20	1.9907	1.9907
9	1.9907	1.9907	21	2.0095	2.0120
10	1.9907	1.9907	22	1.9907	1.9907
11	2.0095	2.0120	23	1.9907	1.9907
12	1.9907	1.9907	24	1.9907	1.9907
⋮	⋮	⋮	25	1.9907	1.9907
			X_{OptA}	$3,91 \times 10^{12}$	$2,16 \times 10^6$

Una rápida observación a las dosis arrojadas por el método del punto interior con el vector de inicialización (dosis estándar) basta para darnos cuenta que, al igual que el método del Nelder-Mead, las dosis optimizadas están muy cercanas a las dosis usadas actualmente, al menos para cáncer de mama. Podemos decir que las dosis actuales se encontraron sin tomar en cuenta efectos sobre células sanas y que estas dosis se encuentran muy próximas a una distribución de dosis óptimas para los casos de carcinoma ductal invasivo (CDI) y carcinoma ductal in situ (CDIS). Los resultados obtenidos en este capítulo dan pie a continuar la investigación experimental aplicando el modelo de tratamiento planteado en el presente trabajo. Análisis y comparación de diferentes tejidos (comerciales y obtenidos de pacientes, tanto in vivo como in vitro) se precisan para completar el area de investigación abierta en la presente tesis.

Capítulo 5

Conclusión

El objetivo de este trabajo consistió en la propuesta de una metodología de forma que se pudieran alcanzar dos objetivos: un análisis del modelo de tratamiento actualmente usado para radioterapia tomando en cuenta las dosis usadas en un tratamiento estándar y la propuesta de una nueva distribución de dosis de radiación de tal forma que se lograra minimizar el número de células cancerígenas. Para la propuesta de esta metodología se optó por usar un modelo de crecimiento de Gompertz simple combinado con una nueva forma de la fracción de supervivencia celular (para describir el efecto de la radiación sobre el tejido) propuesta en [29]. La solución (2.0.16) nos muestra la evolución del número de células cancerígenas a lo largo de todo un tratamiento de radioterapia y puede ayudarnos a visualizar cómo influye la terapia sobre un paciente dado un determinado tipo de tumor. Debido a la forma en que se construyó este resultado, en teoría podemos caracterizar cualquier tipo de tumor dando información sobre su crecimiento y su respuesta a la radiación (mediante la constante γ de la fracción de supervivencia celular (1.5.2.9)) .

Si lo que queremos es obtener el menor número de células cancerígenas que sean posibles, procedemos a aplicar un algoritmo de optimización a fin de encontrar las dosis óptimas tales que minimizan el tamaño del tumor. Para tal efecto se decidió utilizar métodos de optimización de búsqueda directa, es decir, suponiendo que no sabemos nada sobre el vector de dosis óptimas. Con estos métodos se logró reducir el tiempo de computación para hallar las dosis. Por una parte obtuvimos soluciones

a las dosis que fluctuaban bastante (para el caso de Evolución Diferencial) y que se pueden apreciar en el capítulo anterior. Si bien es cierto que las dosis son óptimas en el sentido de que minimizan el tamaño del tumor, tendría que tenerse en cuenta los efectos fisiológicos producidos en el paciente. Para el otro método de búsqueda directa, Nelder-Mead, obtuvimos resultados un poco más razonables ya que estas dosis se acercan más a lo que comunmente se utiliza en un tratamiento actual. Los tratamientos actuales utilizan una distribución de dosis la cual ha sido fijada debido a todo un siglo de prueba y error tratando diferentes tumores, tan es así que la investigación de nuevos tipos de fraccionamiento siguen en pie. A pesar de ello y del hecho de que no existe una herramienta analítica para determinar la optimalidad de las dosis, el resultado empírico obtenido por los médicos (y que se basa en considerar los efectos que produce la radiación en el organismo [25]) ha tenido buenos resultados para los tumores que hoy en día se tratan con radioterapia.

Los resultados (de las dosis) obtenidos en el presente trabajo dan un indicio de que las dosis utilizadas en el tratamiento actual para cáncer de mama se encuentran en alguna vecindad de la solución con dosis optimizadas, de hecho podríamos decir que las dosis que encontramos también se encuentran en alguna vecindad de las dosis óptimas totales. Aunque decir lo anterior es muy arriesgado ya que las características del tumor como del paciente influyen en cómo la enfermedad reacciona al tratamiento. Como apoyo a este argumento, en las tablas 4.4 a 4.15 (para Nelder-Mead), así como las figuras 4.10 a 4.13, podemos observar que las dosis se encuentran muy cercanas a los valores de 2 Gy y 2.66 Gy (fraccionamiento estándar e hipofraccionamiento respectivamente). Algo interesante a recalcar es que estos resultados se obtuvieron sin tomar en cuenta un conjunto de puntos de inicialización o vector de inicialización (puntos a partir de los cuales nos gustaría encontrar el resultado de la optimización). Si en cambio, damos un conjunto de puntos iniciales para el método de Nelder-Mead (dichos puntos iniciales corresponderían a los valores 2 y 2.66) volvemos a obtener valores cercanos a las dosis actuales (tablas 4.16 a 4.19 y figuras 4.26 a 4.29). Si además de esto probamos realizar la optimización con otro método (método de punto interior el cual es basado en gradientes) y con los mismos puntos de inicialización, obtenemos unos resultados bastante interesantes (tablas 4.20 a 4.23) ya que el resultado de las

dosis ahora arroja que son casi constantes y difieren en menor medida de los valores 2 y 2.66. Podemos concluir entonces que efectivamente las dosis actuales para cáncer de mama no son del todo erróneas, tampoco son óptimas pero se encuentran en una vecindad del conjunto de soluciones óptimas.

Como ya comentamos, las dosis utilizadas hoy en día para tratar diversos tumores han sido estandarizadas debido a su amplia trayectoria combinada con resultados clínicos. Dichas dosis fueron fijadas principalmente debido a dos causas: su potencial efecto para tratar de no causar daño al tejido sano y el efecto percibido en tejidos con respuesta tardía a radiación [27]. El dividir la dosis total en pequeñas fracciones a lo largo de varios días también se apoya del hecho de que logra explotar algún(as) de las 4 Rs en radioterapia: reparación, redistribución, repoblación y reoxigenación; de modo que se logra obtener algún beneficio terapéutico. A pesar de esto, la administración de dosis estándares de radiación sigue siendo clasificada como categoría 2A de recomendación según la National Comprehensive Cancer Network. Esta categoría se refiere a que existe un bajo nivel de evidencia y se ha acordado que puede existir alguna intervención/modificación en las dosificaciones de radiación. Es por ello que los ensayos clínicos siguen en pie y fue debido a lo anterior que surgieron dosificaciones como el hipo e hiper fraccionamiento, en resumidas cuentas no existe un protocolo fijo a seguir.

La relevancia de los resultados de este trabajo radica en que se ha demostrado analíticamente que estas dosis estándar no se encuentran tan alejadas de unas dosis óptimas (teóricas) reales. Es decir que hemos dado una herramienta que puede servir para sustentar el porque de la utilización de ciertas dosis. Hay que recordar que se utilizó el ejemplo de cáncer de mama para este trabajo pero el resultado de las ecuaciones es extensible para aplicarse en cualquier tipo de tumor (previamente caracterizado mediante las constantes correspondientes). Es por ello que el futuro de la investigación de este trabajo requiere necesariamente la validación correspondiente y por etapas: tejido *in vitro*, *in vivo*, animales, ensayos clínicos. Claramente esto supone un extenso trabajo debido a la cantidad de datos que se tiene que usar y más aún la cantidad de datos que se obtendrán. Debido a esto, reiteramos la importancia de los resultados obtenidos en esta tesis. Paralelamente y de acuerdo a lo que se observa

en las figuras 4.4 a 4.9, probamos analíticamente el resultado empírico (clínico) de que el Hipofraccionamiento es una mejor alternativa al fraccionamiento estándar [27] (para varios tipos de cáncer se está adoptando el hipofraccionamiento pero nuestro resultado claramente se enfoca a cáncer de mama).

Finalmente, la línea de investigación abierta en este trabajo da pie a varias formas de continuar con su desarrollo, una forma sería el complicar un poco el problema y tomar en cuenta lo que sucede en el caso de considerar células sanas, es decir obtener unas dosis que tomen en cuenta el efecto para ambos tipos de tejido. Otra forma consistiría en considerar cómo se distribuyen espacialmente las células cancerígenas y a partir de ello obtener de igual forma las dosis pertinentes.

Apéndice A

Obtención de la Fracción de Supervivencia Celular con Entropía de Tsallis

Para aplicar el principio de máxima entropía a Tsallis, debemos tener algunas consideraciones. Postulamos que exista una cantidad de radiación absorbida $D_0 < \infty$ (o su cantidad equivalente, el efecto de mínima aniquilación $E_0 = \alpha_0 D_0$) después de la cual ninguna célula pueda sobrevivir. Recordemos la forma de la entropía de Tsallis

$$S_q = \frac{1}{q-1} \left[1 - \int_0^{E_0} p^q(E) dE \right]. \quad (\text{A.0.1})$$

Imponemos dos condiciones adicionales referentes a la normalización

$$\int_0^{E_0} p(E) dE = 1 \quad (\text{A.0.2})$$

y el valor q-medio

$$\int_0^{E_0} p^q(E) E dE = \langle E \rangle_q < \infty. \quad (\text{A.0.3})$$

Con estas restricciones podemos hacer uso del método de los multiplicadores de Lagrange. De esta forma construimos el funcional que queda

$$\frac{1 - \int_0^{E_0} p^q(E) dE}{1 - q} + a_q \int_0^{E_0} p(E) dE + b_q \int_0^{E_0} p^q(E) E dE \quad (\text{A.0.4})$$

Maximizando bajo las condiciones requeridas, encontramos los valores de E_0 , a_q y b_q

$$\begin{aligned} E_0 &= \frac{2-q}{1-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{\frac{1}{2-q}} \\ a_q &= -\frac{q}{1-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{\frac{1-q}{2-q}} \\ b_q &= -\frac{1}{2-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{-\frac{1}{2-q}} \end{aligned} \quad (\text{A.0.5})$$

De las ecuaciones anteriores podemos obtener la función de densidad de probabilidad $p(E)$

$$p(E) = \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{1}{2-q}} \left(1 - \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{1/2-q} E \right)^{\frac{1}{1-q}} \quad (\text{A.0.6})$$

Se conoce que la fracción de supervivencia celular es [29]

$$F_s(E) = \int_E^\infty p(x) dx. \quad (\text{A.0.7})$$

Sustituyendo lo encontrado anteriormente para la densidad de probabilidad e integrando en sobre el intervalo $[E, E_0]$, obtenemos

$$F_s(E) = \int_E^{E_0} p(x) dx = \left(1 - \frac{E}{E_0} \right)^{\frac{2-q}{1-q}} \quad (\text{A.0.8})$$

para $E < E_0$. Si tomamos en cuenta la ecuación $D_0 = E_0/\alpha$ y $E = \alpha D$ e identificando $\gamma = \frac{2-q}{1-q}$, finalmente podemos escribir (2.24) como

$$F_s(D) = \begin{cases} (1 - \frac{D}{D_0})^\gamma & \forall D < D_0, \\ 0 & \forall D \geq D_0 \end{cases} \quad (\text{A.0.9})$$

Apéndice B

Obtención de la Fracción de Supervivencia Celular con Entropía de Boltzman-Gibbs

Podemos obtener la fracción de supervivencia celular del modelo lineal de radiobiología considerando la entropía de Boltzman-Gibbs, sea

$$S = \int_{\Omega} \ln [p(E)] p(E) dE \quad (\text{B.0.1})$$

donde que E es una forma adimensional de la dosis de radiación, $p(E)$ la densidad de probabilidad de muerte celular y Ω todos los estados accesibles de E . Entonces para aplicar el principio de máxima entropía necesitamos satisfacer un par de condiciones relacionadas con la normalización de $p(E)$

$$\int_{\Omega} p(E) dE = 1 \quad (\text{B.0.2})$$

y la existencia del valor medio finito de E

$$\int_{\Omega} p(E) dE = \langle E \rangle . \quad (\text{B.0.3})$$

Lo que hacemos es encontrar la forma de la distribución $p(E)$ tal que la entropía

se haga máxima sujeta a las condiciones anteriormente dadas. Esto es un problema de multiplicadores de Lagrange. A pesar de ello se conoce que la distribución exponencial es la que hace máxima la entropía en un intervalo $[0, \infty]$ (de modo que $\Omega \in [0, \infty]$) dado que existe un valor medio finito [36]. De ese modo se obtiene que

$$p(E) = \frac{1}{\langle E \rangle} e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}}, \quad (\text{B.0.4})$$

por lo que la probabilidad de supervivencia celular es

$$F_s = e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}} \quad (\text{B.0.5})$$

Sabiendo que la relación entre E y D es $E = \alpha_0 D$, podemos proponer que

$$\alpha = \frac{\alpha_0}{\langle E \rangle} = \frac{1}{\langle D \rangle} \quad (\text{B.0.6})$$

por lo que finalmente la fracción de supervivencia celular queda

$$F_s = e^{-\alpha D} \quad (\text{B.0.7})$$

que corresponde al modelo lineal de la fracción de supervivencia celular usado en radiobiología.

Apéndice C

Métodos de Optimización

C.1. Teorema - Condiciones de Kuhn-Tucker

Sea $f_0(\mathbf{x})$ la función objetivo, diferenciable. Sea $f_i(\mathbf{x})$ ($i = 1, \dots, k$) el conjunto de restricciones asociadas al problema. Si $f_0(\mathbf{x})$ alcanza un mínimo local en algún punto \mathbf{x}_0 tal que dicho punto pertenece al conjunto de variables de las que depende el problema, entonces existen multiplicadores de Lagrange λ de modo que las siguientes condiciones se satisfacen

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_0(\mathbf{x}_0)}{\partial x_j} + \sum_{i=1}^k \lambda_i \frac{\partial f_i(\mathbf{x}_0)}{\partial x_j} &= 0 \quad (j = 1, \dots, l) \\ f_i(\mathbf{x}_0) &\leq 0 \quad (i = 1, \dots, k) \\ \lambda_i f_i(\mathbf{x}_0) &= 0 \quad (i = 1, \dots, k) \\ \lambda_i &\geq 0 \quad (i = 1, \dots, k) \end{aligned} \tag{C.1.1}$$

Donde \mathbf{x} denota el conjunto de variables de las que depende el problema, \mathbf{x}_0 el conjunto de puntos donde la función alcanza el mínimo local y λ el conjunto de los multiplicadores asociados al problema. Una vez obtenidas todas las condiciones de KT se procede a resolver el sistema de ecuaciones e inecuaciones a fin de obtener los valores \mathbf{x}_0 que hagan mínima la función.

Las condiciones de Kuhn-Tucker (KT) son condiciones necesarias para encontrar el mínimo local de un problema de optimización con restricciones (del tipo antes men-

cionado), para una prueba del teorema anterior se puede consultar [23].

Con las condiciones arriba mencionadas podemos obtener un sistema de ecuaciones e inecuaciones y obtener los valores óptimos para las dosis de radiación. Sin embargo aun queda el restringir más el problema referente a las dosis, además de que la suma de todas sea menor o igual a una dosis máxima, estas deben ser mayores o iguales a cero para que tengan sentido físico.

Si al problema de optimización le imponemos la restricción de que las variables sean no negativas tendríamos

$$\begin{aligned} \min \quad & f_0(\mathbf{x}) \\ \text{s.a.} \quad & f_i(\mathbf{x}) \leq 0 \quad (i = 1, 2, \dots, k), \\ & -x_j \leq 0 \quad (j = 1, 2, \dots, l). \end{aligned} \tag{C.1.2}$$

Podemos formar la función Lagrangiana como

$$\psi(\mathbf{x}, \boldsymbol{\lambda}, \boldsymbol{\mu}) = f_0(\mathbf{x}) + \sum_{i=1}^k \lambda_i f_i(\mathbf{x}) + \sum_{j=1}^l \mu_j (-x_j). \tag{C.1.3}$$

Aplicando la derivada de las condiciones (C.1.1) obtenemos

$$\frac{\partial \psi}{\partial x_j} = \frac{\partial f_0(\mathbf{x}_0)}{\partial x_j} + \sum_{i=1}^k \lambda_i \frac{\partial f_i(\mathbf{x}_0)}{\partial x_j} - \mu_j = 0 \quad (j = 1, \dots, l) \tag{C.1.4}$$

de la misma forma

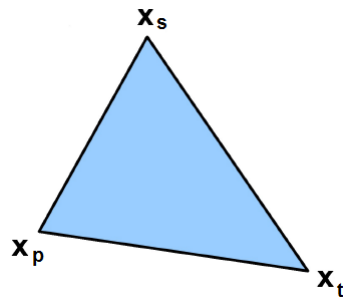
$$\begin{aligned} \frac{\partial \psi}{\partial \lambda_i} &= f_i(\mathbf{x}_0) \leq 0 \quad (i = 1, 2, \dots, k) \\ \lambda_i \frac{\partial \psi}{\partial \lambda_i} &= \lambda_i f_i(\mathbf{x}_0) = 0 \quad (i = 1, 2, \dots, k) \\ \frac{\partial \psi}{\partial \mu_j} &= -x_j \leq 0 \quad (j = 1, 2, \dots, l) \\ \mu_j \frac{\partial \psi}{\partial \mu_j} &= \mu_j (-x_j) = 0 \quad (j = 1, 2, \dots, l) \\ \lambda_i &\geq 0 \quad (i = 1, 2, \dots, k) \\ \mu_j &\geq 0 \quad (j = 1, 2, \dots, l) \end{aligned} \tag{C.1.5}$$

C.2. Método de Nelder Mead

Sea $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ la función a minimizar, lidiamos con un espacio n dimensional, como **primer paso** generamos un simplex aleatorio de $n + 1$ puntos: x_1, x_2, \dots, x_{n+1} . Los vertices del simplex se acomodarán de tal forma que

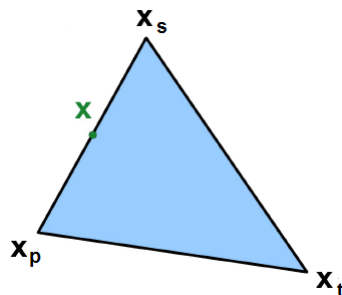
$$f(x_1) \leq f(x_2) \leq \dots \leq f(x_{n+1}) \quad (\text{C.2.1})$$

y donde $f(x_1)$ representa el mejor punto o punto mas óptimo y $f(x_{n+1})$ el peor punto. Por simplicidad trabajemos con solo 3 puntos y denotemos: x_p como el mejor punto, x_s como el segundo mejor punto, x_t como el peor punto. El simplex quedaría



El **segundo paso** del algoritmo consiste en encontrar el centroide considerando todos los puntos excepto el peor. Matemáticamente tenemos

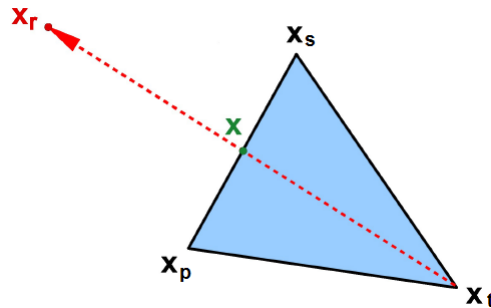
$$x = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (\text{C.2.2})$$



El **tercer paso** se denomina **transformación** donde en primer lugar calcularemos un punto de reflexión x_r , es decir, el que se refleja del centroide

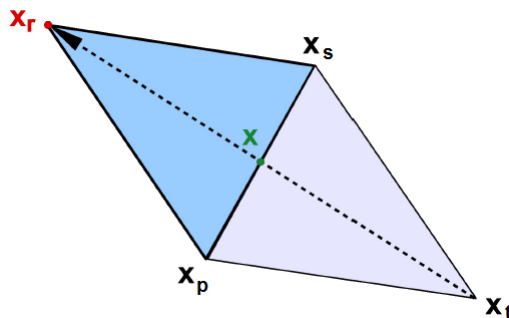
$$x_r = x + \rho(x - x_{n-1}) \tag{C.2.3}$$

donde ρ es el parámetro de reflexión y habitualmente se toma como 1



Posteriormente calculamos el valor de $f(x_r)$ y tendremos 4 posibilidades: 1) x_r es mejor que x_n pero peor que x_1 ; 2) x_r es mejor que todos los demás puntos; 3) x_r es mejor que x_{n+1} pero peor que todos los demás puntos; 4) x_r es peor que todos los demás puntos.

Caso 1: x_r mejor que x_n pero peor que x_1 , $f(x_1) \leq f(x_r) \leq f(x_n)$.
 En este caso se creará un nuevo simplex con vértices (x_1, x_2, \dots, x_r) o en otras palabras, la **reflexión** sucederá.

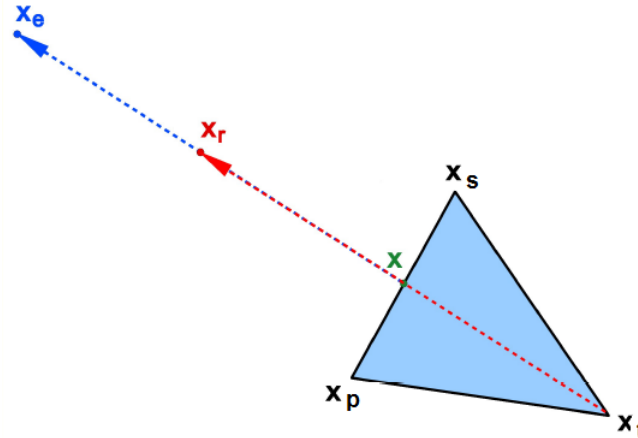


Caso 2: x_r mejor que todos los demás puntos, $f(x_r) \leq f(x_1) \leq f(x_2) \leq \dots \leq f(x_{n+1})$.

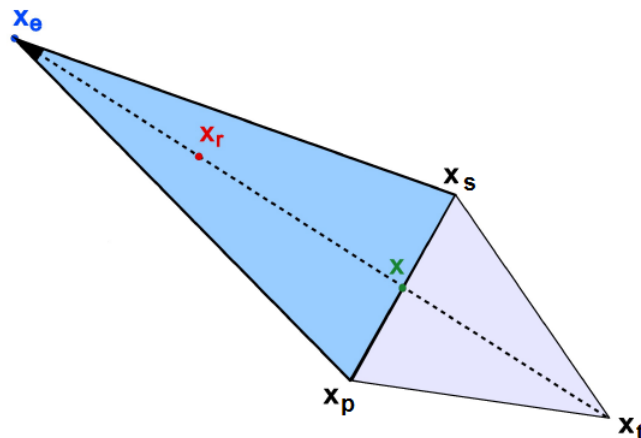
Si esto se cumple, calculamos la **expansión** hacia el punto x_e

$$x_e = x + \chi(x_r - x) \tag{C.2.4}$$

donde χ es el parámetro de expansión y debe cumplirse que $\chi > 1$, un valor estandar que se usa es $\chi = 2$.



Dentro de este caso existen dos posibilidades adicionales: a) Si $f(x_e) \geq f(x_r)$ ($f(x_e)$ es peor que $f(x_r)$) entonces hay que tomar x_r y aceptar la **reflexión**; b) Si $f(x_e) \leq f(x_r)$ ($f(x_e)$ es mejor que $f(x_r)$) entonces tomamos x_e como nuevo mejor punto, es decir, aceptamos la expansión y formamos un nuevo simplex con vértices $(x_1, x_2, \dots, x_n, x_e)$

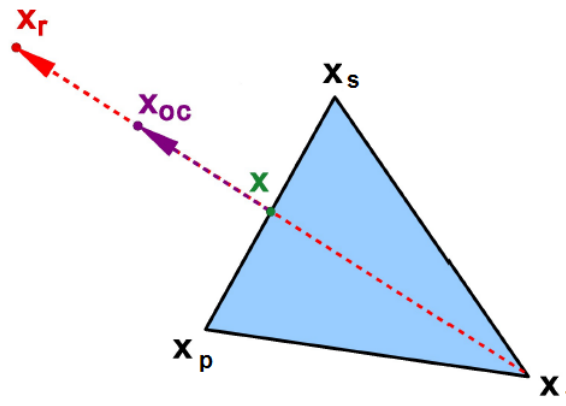


Caso 3: x_r mejor que x_{n+1} pero peor que todos los demás puntos, $f(x_n) \leq f(x_r) \leq f(x_{n+1})$.

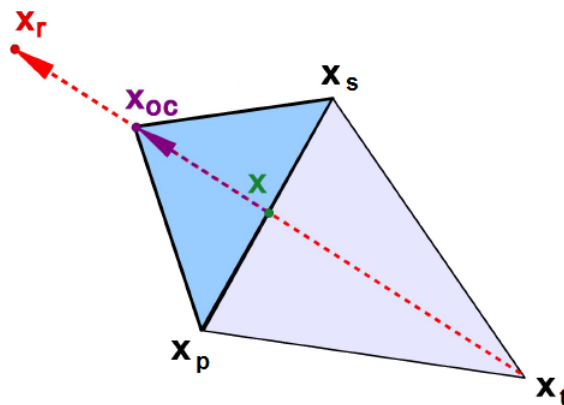
Si esto se cumple realizamos una **contracción exterior** hacia el centroide

$$x_{oc} = x + \gamma(x_r - x) \tag{C.2.5}$$

donde γ es el parámetro de contracción tal que $0 < \gamma < 1$, un valor comunmente tomado es $\gamma = 1/2$.



Si $f(x_{oc}) \leq f(x_r)$ ($f(x_{oc})$ mejor que $f(x_r)$) entonces aceptamos la contracción exterior como nuevo mejor punto y procedemos a formar un nuevo simplex con vértices $(x_1, x_2, \dots, x_n, x_{oc})$

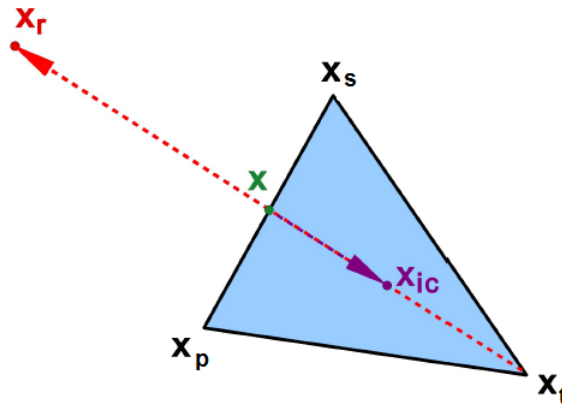


si lo anterior no se cumple, se procede a realizar una contracción total del simplex, como veremos mas adelante.

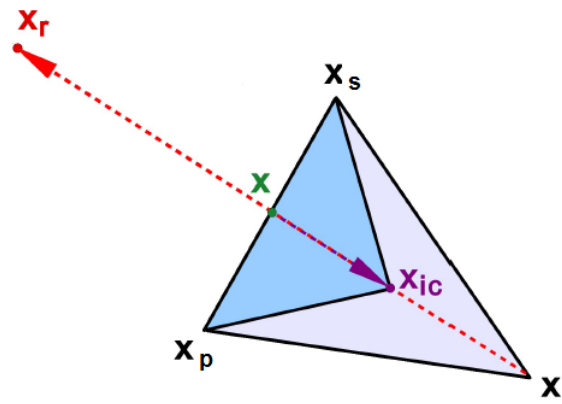
Caso 4: x_r peor que todos los demas puntos, $f(x_r) \geq f_{n+1}$.
Si este es el caso, realizaremos una **contracción interior** (hacia dentro del simplex)

$$x_{ic} = x + \gamma(x - x_{n+1}) \tag{C.2.6}$$

el γ sigue siendo el mismo parámetro de contracción.



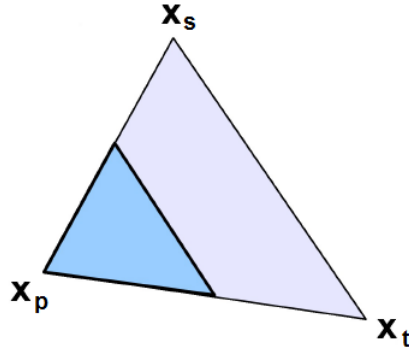
Si $f(x_i) \leq f(x_{n+1})$ ($f(x_i)$ es mejor que $f(x_{n+1})$) entonces la **contracción interior** es aceptada y se forma un nuevo simplex con vértices $(x_1, x_2, \dots, x_n, x_{ic})$.



Si no se cumple lo anterior entonces se realiza una contracción total del simplex. Si los casos anteriores fallan y se procede a una contracción total del simplex, el simplex es contraído en dirección a el mejor punto, en este caso x_p . De este modo un j -ésimo nuevo punto será

$$x_j = x_p + \sigma(x_p - x_j) \tag{C.2.7}$$

donde σ es el parámetro de contracción total, un valor habitual es $\sigma = 1/2$. Una contracción total tendría la forma siguiente



El algoritmo continuara hasta que se cumpla algun criterio de parada como que los valores de la función en los vértices estan muy cerca, cuando los vértices estan muy cercanos unos de otros, cuando se alcanza algun número límite de iteraciones, etc [30].

C.3. Método de Evolución Diferencial

Supongamos una población de NP individuos y queremos optimizar una función de P parámetros reales tal que $j = 1, 2, \dots, P$. Los vectores de parámetros serán

$$x_{i,G} = [x_{1,i,G}, x_{2,i,G}, \dots, x_{P,i,G}] \quad i = 1, 2, \dots, NP, \quad (C.3.1)$$

donde G es el número de la generación tal que $G = 0, 1, 2, \dots, G_{max}$.

El método comienza con la **inicialización**, empezando con la generacion $G = 0$, definimos límites superiores e inferiores para cada parámetro/variable.

$$\begin{aligned} x_{min} &= \{x_{1,min}, x_{2,min}, \dots, x_{P,min}\} \\ x_{max} &= \{x_{1,max}, x_{2,max}, \dots, x_{P,max}\} \end{aligned} \quad (C.3.2)$$

de tal forma que $x_{j,min} \leq x_{j,i,0} \leq x_{j,max}$.

La población para $G = 0$ se genera de manera aleatoria y debe cubrir todo el espacio de búsqueda. La elección aleatoria generalmente se lleva a cabo de acuerdo a

la siguiente ecuación [12]

$$x_{j,i} = x_{j,min} + \text{rand}_{i,j}[0, 1](x_{j,max} - x_{j,min}) \quad (\text{C.3.3})$$

y $\text{rand}[0, 1]$ es un número generado aleatoriamente.

Después sigue la **mutación**, en este paso ocurre un cambio o perturbación entre los parámetros y el espacio de búsqueda se amplía. Para un cierto vector de parámetros $x_{i,G}$, seleccionamos de manera aleatoria tres vectores distintos $x_{r1,G}$, $x_{r2,G}$ y $x_{r3,G}$ ($r1, r2, r3 \in \{1, 2, \dots, NP\}$) y agregamos la diferencia ponderada de dos de los vectores al tercero con el fin de generar un "vector mutado"

$$v_{i,G+1} = x_{r1,G} + F(x_{r2,G} - x_{r3,G}) \quad (\text{C.3.4})$$

donde F es el factor de mutación tal que $F \in [0, 2]$, esta constante controla cuán mayor o menor es el peso de la diferencia de los vectores.

El siguiente paso se denomina **recombinación** o **cruzamiento**, que se lleva a cabo para aumentar la diversidad entre los individuos de la población (como su nombre lo sugiere). Hacemos uso de un vector de prueba que incorpora elementos de $x_{i,G}$ y $v_{i,G+1}$, se define

$$u_{i,G+1} = (u_{1i,G+1}, u_{2i,G+1}, \dots, u_{Pi,G+1}) \quad (\text{C.3.5})$$

donde

$$u_{ji,G+1} = \begin{cases} v_{ji,G+1} & \text{si } \text{randn}(j) \leq CR \text{ ó } j = \text{randp} & j = 1, 2, \dots, P \\ x_{ji,G} & \text{si } \text{randn}(j) > CR \text{ y } j \neq \text{randp} & i = 1, 2, \dots, NP \end{cases} \quad (\text{C.3.6})$$

donde $\text{randn}(j)$ es la j -ésima evaluación de un generador de números aleatorios cuyo resultado está entre 0 y 1, CR es la constante de cruzamiento tal que $CR \in [0, 1]$ y randp es el valor de un índice aleatorio tomado de $j \in 1, 2, \dots, P$ y asegura que el vector de prueba tenga al menos un elemento de el vector mutado.

Finalmente, se concluye con la **selección**. En este paso el vector de parámetros

$x_{i,G}$ se compara con el vector de prueba $u_{i,G+1}$, aquel que evaluado en la función tenga el menor valor, será admitido en la siguiente generación

$$x_{i,G+1} = \begin{cases} u_{i,G+1} & \text{si } f(u_{i,G+1}) \leq f(x_{i,G}) \\ x_{i,G} & \text{c.o.c. } i = 1, 2, \dots, NP \end{cases} \quad (\text{C.3.7})$$

La mutación, recombinación y cruzamiento continuarán hasta que se cumpla o alcance algún criterio de parada, por ejemplo añadiendo un contador al final de cada generación y parar hasta que el contador sea menor o igual al tamaño de la población.

Bibliografía

- [1] A. Barret, J. Dobbs, S. Morris, T. Roques. Practical Radiotherapy Planning. Hoder Arnold. Italy, 2009.
- [2] A. Forsgren, P. Gill, M. Wright. Interior Methods for Nonlinear Optimization. SIAM Review, Vol. 44, No. 4 : pp. 525-597., 2002.
- [3] A. Herrera, M. Granados. Manual de Oncología, procedimientos médico quirúrgicos. Mc Graw Hill, México, 2013.
- [4] AK. Laird, Dynamics of Tumour Growth. British Journal of Cancer. 18(3)., 490-502., 1964.
- [5] A. Plastino, A. Plastino, Tsallis Entropy and Jaynes' Information Theory Formalism, Braz. J. Phys. 29., 50., 1999.
- [6] A. Smith, D. Coit. Constraint-Handling Techniques - Penalty Functions. Oxford University Press, 1997.
- [7] C. Lagadec, C. Dekmezian, L. Bauché, F. Pajonk. Oxygen Levels Do Not Determine Radiation Survival of Breast Cancer Stem Cells. PLOS ONE 7(3): e34545. 2012.
- [8] C. Tsallis. Introduction to Nonextensive Statistical Mechanics. Springer. USA, 2009.
- [9] D. Dingli, M. D. Cascino, K. Josic, S. J. Russell, and Z. Bajzer. Mathematical modeling of cancer radiotherapy. Mathematical Biosciences, 199:55–78, 2006.

-
- [10] D. Fournier, E. Weber, et al. Growth rate of 147 mammary carcinomas. *Cancer*, 45., 2198-2207., 1980.
- [11] E. Alzahrani, A. Asiri, M. El-Dessoky, Y. Kuang, Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth revisited, *Mathematical Biosciences*, 254., 76-82., 2014.
- [12] F. Luchi, R. Krohling. Differential Evolution and Nelder-Mead for constrained non-linear integer optimization problems, *Procedia Computer Science*, 55., 668-677., 2015.
- [13] G.G. Steel. *Basic Clinical Radiobiology for Radiation Oncologists*. Edward Arnold Publishers, London, 1993.
- [14] G.J. Tortora and S.R. Grabowski. *Principles of Anatomy and Physiology*, 10th Edition. Oxford, 1999.
- [15] H. Enderling, M. A. J. Chaplain, A. R. A. Anderson, and J. Vaidya. A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence. *J. Theor. Biol.*, 246:245–259, 2007. 85
- [16] Instituto Nacional del Cancer, *Manual de Enfermería Oncológica*. Ministerio de Salud de Argentina, Argentina.
- [17] L.G. dePillis, W. Gu, and A.E. Radunskaya. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, 238:841–862, 2006.
- [18] L. Norton. A Gompertzian Model of Human Breast Cancer Growth. *Cancer Research* 1988; 48: 7067-7071
- [19] Mayenord, W.V. (1932) On a law of growth of Jensen's rat sarcoma. *American Journal of Cancer*. 16, 687–693
- [20] M. Galach. Dynamics of the tumor immune system competition the effect of time delay. *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.*, 13:395–406, 2003.

-
- [21] M. Granados, A. Herrera. Manual de Oncología, Procedimientos Médico Quirúrgicos. Mc Graw Hill, México, 2010.
- [22] M. Joiner and A. Van der Kogel. Basic Clinical Radiobiology. Edward Arnold Publishers, London, 2009.
- [23] M. Luptacik. Mathematical Optimization and Economic Analysis. Springer, 2010.
- [24] M. Marusic, Z. Bajzer, Generalized Two-Parameter Equation of Growth, Journal of Mathematical Analysis and Applications, 179., 446-462., 1993.
- [25] M. Siddartha. The emperor of all maladies: A biography of cancer. New York: Scribner. (2010).
- [26] M. Tubiana. Introduction to Radiobiology. Taylor & Francis, London, 1990.
- [27] M. William, S. Dorth. Radiation Biology of SBRT: Is There a New Biology Involved?. Hypofractionation: scientific concepts and clinical experiences. LumiText Publishing. 2011
- [28] O. Sotolongo-Grau. ISTER: Nuevo Índice Oncológico que Optimiza los Tratamientos Radioterápicos y sus Implicaciones en la Planificación de Servicios de Oncología Radioterápica. UNED. Departamento de Física Matemática y Fluidos, 2009.
- [29] O. Sotolongo-Grau, D. Rodriguez-Perez, J. C. Antoranz, Oscar Sotolongo-Costa "Tissue Radiation Response with Maximum Tsallis Entropy" Phys. Rev. Lett. 105, 158105 (2010)
- [30] P. Ludl. Linking Models With Data: The Nelder-Mead Method. University of Vienna, 2012.
- [31] P. Jensen, J. Bard. Operations Research Models and Methods. Wiley, 2003.
- [32] S. Benzekry et al, Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth, PLoS Comput Biol, 10., 1-19., 2014.

-
- [33] S. Lenhart, J. Workman. Optimal control applied to biological models. Chapman & Hall, US, 2007.
- [34] R. Prehn, The Inhibition of Tumor Growth by Tumor Mass. Cancer Research, 51., 2-4., 1991.
- [35] Talkington A, Durrett R. Estimating tumor growth rates in vivo. Bulletin of mathematical biology. 2015;77(10):1934-1954.
- [36] T. Cover, T. Joy. Elements of Information Theory. John Wiley and Sons, Inc. New Jersey, 2006.
- [37] T. Koulis, T. Phan, I. Olivotto. Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives. Breast Cancer: Targets and Therapy. 2015:7.; 363-370.; 2015.
- [38] T. Malcolm, E. Bradley, K. Kirk, A theory of growth. Math. Biosci. 29., 367., (1976).
- [39] U. Forsy. Marchuk's model of immune system dynamics with application to tumour growth. Journal of Theoretical Medicine, 4:85-96, 2002.
- [40] Ugo Del Monte (2009) Does the cell number 10^9 still really fit one gram of tumor tissue?, Cell Cycle, 8:3, 505-506.
- [41] V. Arunachalam. Optimization Using Differential Evolution. The University of Western Ontario, 2008.
- [42] Watanabe et al, A mathematical model of tumor growth and its response to single irradiation, Theoretical Biology and Medical Modelling, (2016).
- [43] Winsor, CP. The Gompertz curve as a growth curve. Proc Natl Acad Sci USA 1932; 18(1): 1-8.
- [44] WHO. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer-WHO, 2014.



BUAP

MEMORANDUM

Para: Dr. César Márquez Beltrán, (Presidente).
Dra. Ana Lilia González Ronquillo.
Dr. Andrés Fraguera Collar.
Dr. Oscar Sotolongo Costa, (Asesor)

De: Dr. Felipe Pérez Rodríguez, Secretario Académico.

Asunto: Se cita al examen de grado de Maestría en Ciencias (Física) del Lic. en Fís. Diego Saldaña Ulloa.

Fecha: 19 de octubre de 2017

Me permito informarles que el Comité Académico del IFUAP, los ha designado integrantes del Comité para el EXAMEN DE GRADO de MAESTRÍA EN CIENCIAS (FÍSICA) del Lic. en Fís. Diego Saldaña Ulloa, con su tesis cuyo título es: *"Modelo de tratamiento para tumores en presencia de radiación"*, que presentará el próximo día: Jueves 26 de octubre, 2017 a las 15:00hrs. en el Auditorio del IFUAP.

Dr. Felipe Pérez Rodríguez
Secretario Académico



Instituto de Física
"Ing. Luis Rivera
Terrazas"

Av. San Claudio esq. 18 sur, edif 110 A, B y C.
Ciudad Universitaria, Col. San Manuel,
Puebla, Pue. C.P. 72570
01(222) 2295610, Fax: ext. 5611