

PEDECIBA Informática
Instituto de Computación – Facultad de Ingeniería
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Reporte Técnico RT 11-12

**Planificación automática de braquiterapia
de próstata utilizando un algoritmo genético
con genoma no binario**

Germán Ferrari Yoel Kazareski Federico Laca

Carlos E. Testuri

2011

Planificación automática de braquiterapia de próstata utilizando un algoritmo genético con genoma no binario

Ferrari, Germán; Kazareski, Yoel; Laca, Ferderico; Testuri, Carlos E.

ISSN 0797-6410

Reporte Técnico RT 11-12

PEDECIBA

Instituto de Computación – Facultad de Ingeniería

Universidad de la República

Montevideo, Uruguay, 2011

Planificación automática de braquiterapia de próstata utilizando un algoritmo genético con genoma no binario

Germán Ferrari, Yoel Kazareski, Federico Laca y Carlos E. Testuri

Instituto de Computación, Fac. Ingeniería, Universidad de la República, Montevideo.
Uruguay

2011

Resumen

La braquiterapia de baja tasa de dosis es uno de los principales tratamientos que existen hoy en día para el cáncer de próstata localizado. En dicho tratamiento se aplica radiación directamente sobre la próstata mediante fuentes radiactivas colocadas en el interior de la misma utilizando catéteres (agujas). Las fuentes radiactivas deben ser colocadas de modo de suministrar una dosis adecuada para tratar el cáncer y a la vez no dañar los tejidos sanos circundantes. El problema de la determinación de las posiciones de las fuentes (planificación) puede resolverse aplicando métodos automáticos modelando el problema como un problema combinatorio. En este trabajo se propone un modelo matemático basado en los encontrados en la literatura consultada agregando definiciones más formales para las restricciones, los indicadores de calidad y los volúmenes (órganos) implicados. Se desarrolla un algoritmo genético para la resolución del problema en base al modelo propuesto, optimizando una función objetivo que toma en cuenta las restricciones de dosis a cumplir sobre la próstata y sus inmediaciones, el recto y la uretra; y a su vez busca reducir el número total de agujas utilizadas en el tratamiento. El algoritmo optimiza tanto las fuentes a colocar dentro de las agujas como las posiciones donde colocar dichas agujas y utiliza una codificación *no binaria* para el genoma de las soluciones controlando su factibilidad por construcción. Los resultados obtenidos se comparan con planificaciones manuales realizadas por técnicos especializados en base a indicadores estándar. El algoritmo obtiene resultados de calidad aceptable según los criterios considerados, con tiempos de cómputos aceptables para planificaciones pre-operatorias. Las soluciones obtenidas son de calidad comparable con las planificaciones manuales logrando a su vez un mayor control sobre la dosis suministrada al recto y la uretra.

Palabras clave: Braquiterapia de próstata LDR, Planificación automática, Optimización, Algoritmos Genéticos, Genoma no binario.

1. Introducción

En el tratamiento de algunos tipos de cáncer se utilizan implantes radiactivos. El tratamiento con implantes permanentes, denominado braquiterapia de baja tasa de dosis (Low Dose Rate, LDR), consiste en colocar pequeñas fuentes radiactivas encapsuladas, llamadas semillas, dentro o cerca del tejido tumoral. Para realizar el implante se utilizan ciertos dispositivos que permiten la colocación de las semillas. No obstante, decidir dónde colocar las semillas es un problema difícil de resolver: mientras que se busca aplicar cierta distribución de radiación al tejido tumoral, se tiene que minimizar la dosis de radiación para el tejido normal circundante. Dado que para el tratamiento normalmente se utilizan algunas decenas de semillas, el potencial número de localizaciones de las semillas crece combinatoriamente; solo algunas de estas configuraciones pueden evaluarse manualmente. La braquiterapia LDR es uno de los posibles tratamientos para el cáncer de próstata, en ese caso el tejido tumoral objetivo del tratamiento es toda la glándula prostática y el tejido sano circundante a proteger está constituido principalmente por los órganos vecinos: uretra, recto y vejiga, que se definen como *órganos en riesgo* (Organ At Risk, OAR).

El proceso de determinar las posiciones, la cantidad y el tipo de semillas a utilizar para un determinado paciente se llama planificación. Actualmente las planificaciones se realizan con la asistencia de herramientas informáticas; el grado de asistencia puede variar desde un apoyo visual para el análisis de la distribución de dosis hasta la generación completa de la planificación en forma automática. En este trabajo se presenta un método automático para la generación de planificaciones buscando soluciones de alta calidad en un tiempo reducido.

Para el desarrollo del método de resolución se propone un modelo matemático en base a los estudiados. El mismo incorpora definiciones más formales que las encontradas en la literatura consultada para las restricciones del problema, la determinación de los órganos implicados en el tratamiento y los indicadores de calidad utilizados. Se desarrolla un algoritmo genético con características particulares tales como el uso de *restarts* y de poblaciones pequeñas. Las soluciones se codifican mediante un genoma bidimensional con una codificación no binaria. El algoritmo toma como dato de entrada el tipo de semilla a utilizar, delimitaciones de los órganos de interés y las restricciones de dosis a cumplir, buscando una planificación que cumpla lo mejor posible con las restricciones planteadas. Es de destacar que el algoritmo presentado no requiere como dato de entrada las posiciones de las agujas o catéteres que se utilizan para colocar las semillas dentro de la próstata.

La calidad del algoritmo se evalúa en base a indicadores estándar, incluyendo V_{80} , V_{90} , V_{100} , V_{150} , V_{200} , D_{80} , D_{90} , D_{100} , DNR , dosis máxima suministrada a recto y uretra, sobre un conjunto de 11 casos de estudio clínicos, comparando los indicadores con los obtenidos en planificaciones manuales efectuadas por técnicos especializados sobre dichos casos. El algoritmo obtiene planificaciones con distribuciones de dosis aceptables comparables con las planificaciones manuales y que proporcionan mejor control de la dosis suministrada a los OAR ($V_{90} = 94,8\%$,

$V_{100} = 88,5\%$, $V_{150} = 27,4\%$, $D_{90} = 98,1\%$, dosis máxima recto=80,4%, dosis máxima uretra=128,6%), con tiempos de cómputo también aceptables para planificaciones pre-operatorias (20,5 minutos en promedio en una computadora personal Intel Pentium IV de 2,8GHz con 512MB de RAM). Los tiempos obtenidos deben ser mejorados aun para realizar planificaciones “en tiempo real” en el momento del implante (planificación intra-operatoria).

2. Braquiterapia de próstata LDR

La braquiterapia LDR consiste en la implantación de semillas directamente en el volumen tratado o en sus inmediaciones. Los implantes son de carácter permanente [1]. Las semillas utilizadas proporcionan una baja tasa de dosis (LDR) por un período de tiempo de varios meses [8]. La próstata se adapta particularmente bien a este tipo de tratamientos debido a su forma aproximadamente esférica lo que beneficia en cuanto se pueden conseguir distribuciones de dosis más homogéneas.

La técnica presenta varios beneficios, en particular, permite distribuir la dosis dentro de la próstata. Al aplicar la dosis directamente en el volumen tratado y contando con una rápida caída de dosis en regiones más allá de la próstata se minimiza el efecto de la radiación en los tejidos sanos vecinos. Por otro lado el mantener una dosis de radiación por un tiempo prolongado permite cubrir más ciclos de división de las células cancerosas aumentando el efecto radiobiológico de la radioterapia [8]. Por último, el hecho de usar baja tasa disminuye la probabilidad de ocurrencia de lesiones por causa de la radiación [1]. El tratamiento tiene el mismo porcentaje de “libre de enfermedad por 5 años” que la prostatectomía radical.

Las semillas son cilindros, de aproximadamente 0,8 mm de diámetro y 4,5 mm de largo, aunque esto varía levemente según la marca y el modelo. Contienen un isótopo radiactivo recubierto con una capa de titanio. El isótopo suele ser comúnmente ^{125}I o ^{103}Pd aunque también se utiliza ^{226}Ra , ^{182}Ta o ^{192}Ir .

En el procedimiento intra-operatorio estándar el paciente es colocado en posición ginecológica con el transductor endorrectal en posición, y las semillas son colocadas en la próstata introduciendo agujas cargadas con las semillas a implantar por el periné (región entre el ano y los testículos) (Figura 1). La colocación de las semillas con agujas introducidas a través del periné se conoce también como implantación por vía transperineal. La introducción de las agujas es realizada bajo guía ecográfica (utilizando el transductor) y usando una grilla o template con las posiciones predeterminadas para las agujas (Figura 2).

Se debe evitar la colocación de semillas muy cercanas entre sí ya que produciría zonas con demasiada dosis de radiación (hot spots). Este es el caso de dos semillas colocadas en posiciones adyacentes de la grilla en un mismo corte o en posiciones consecutivas dentro de la aguja. El primer caso se puede controlar al colocar las agujas. Para el segundo caso es necesario introducir separadores entre semillas de una aguja. En la práctica se toma una distancia de 1cm entre los centros

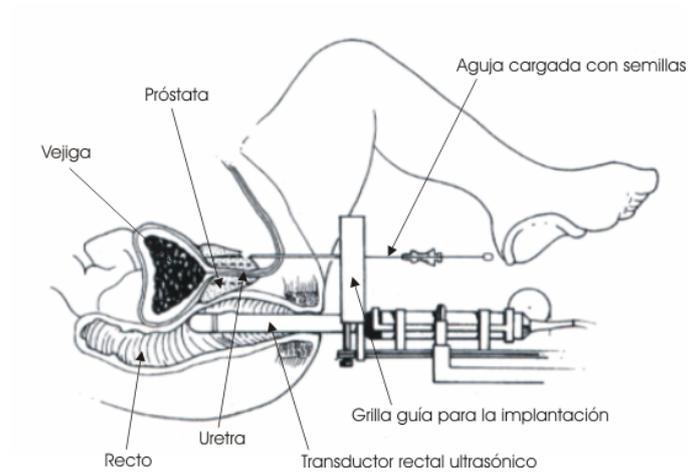


Figura 1: Visión diagramática de los diferentes componentes que intervienen en el procedimiento intra-operatorio (fuente [7] con anotaciones propias).

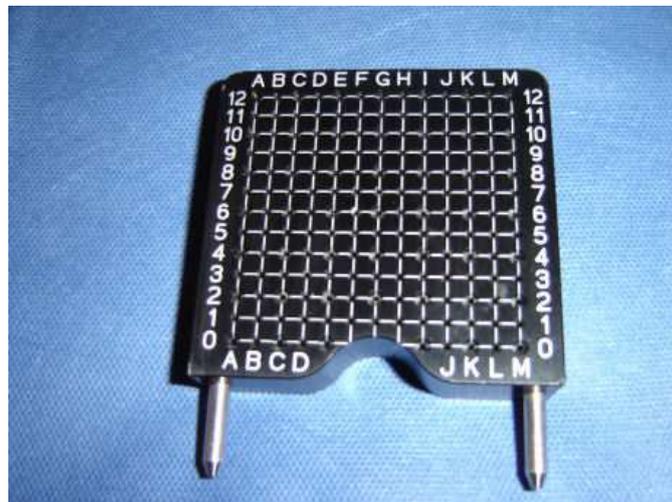


Figura 2: Grilla o template.

de dos semillas consecutivas dentro de la aguja. Los modelos que utilizan semillas independientes (el caso general) tienen la restricción extra que no pueden tener dos separadores entre semillas en las agujas, ya que existe un riesgo alto de desplazamiento de las semillas en el eje de las agujas debido a las propiedades del material de los separadores. Además, no se permite el posicionamiento de semillas fuera de la próstata ya que pueden producirse migraciones de las mismas hacia las vesículas seminales o pulmones pudiendo generar efectos secundarios tardíos a esos niveles y resultando en una dosimetría inadecuada, aumentando potencialmente el riesgo de falla del tratamiento [8].

Las semillas se colocan de modo que su centro intersecte alguno de los cortes axiales de la próstata del paciente. Por la distancia entre los cortes (5mm) y la forma de cargar las semillas en las agujas (1cm entre centros de semillas) colocando la primer semilla en posición, las restantes quedan posicionadas automáticamente.

Las semillas se caracterizan con dos magnitudes que están relacionadas con los compuestos radiactivos que contienen: el *tiempo de vida media*, que indica el tiempo que transcurre hasta que la radiación emitida se reduce a la mitad y la *intensidad inicial*, que indica la intensidad de radiación inicial de las semillas; este valor siempre está asociado a una fecha. Un tiempo de vida más corto se traduce a una tasa de emisión de energía más rápida, dándole menor oportunidad a las células cancerosas a reproducirse, sin embargo, también significa que la radiación va a ser liberada durante menos tiempo. Períodos considerables de tiempo pueden servir de salvaguarda para asegurarse de haber eliminado todo el tumor. Las características de cada isótopo hacen que el tratamiento sea un poco diferente según cual se utilice. De todos modos el comportamiento final de la semilla varía con el modelo de semilla utilizado.

La dosis de radiación aportada mediante el tratamiento de braquiterapia con ^{125}I necesaria para la erradicación del cáncer prostático no está claramente establecida. La dosis prescrita actualmente es de 144 Gy. La dosis de tolerancia uretral no se conoce con exactitud, estimándose que dosis mayores a 400 Gy con semillas de ^{125}I presentan mayor tasa de complicaciones. Distintos autores sugieren que el porcentaje de dosis uretral planificado no sobrepase el 200 % de la dosis prescrita [8]. La dosis prescrita se refiere a la dosis mínima que se debe alcanzar en la periferia de la próstata.

El cálculo de la dosis es efectuado asumiendo que la radiación depende sólo de la distancia a la fuente emisora distribuyéndose en una esfera simétrica con centro en el centro de la semilla [9]. Esto simplifica el proceso de localización de semillas, prescindiendo de la orientación del eje longitudinal de la semilla. La dosis total recibida por un punto se calcula como la suma de la dosis aportada por cada una de las semillas en la planificación.

2.1. Volúmenes

Las definiciones de los diferentes volúmenes considerados en este trabajo son tomadas de Collen L. et all, [3].

GTV es el volumen objetivo del tratamiento. En el cáncer de próstata se considera al GTV como toda la glándula prostática y cualquier extensión extraprostática del tumor.

CTV definición de la próstata según ecografía transrectal pre-implante. En el presente trabajo se considera el CTV igual al GTV.

PTV es el volumen que se debe intentar cubrir con la dosis prescrita. Se presenta como un agrandamiento del GTV en las dimensiones laterales, anterior, capital y caudal. Esta ampliación del volumen no se realiza en la dimensión posterior (Figura 3). El aumento en la definición del GTV en las distintas dimensiones es:

- 2 a 3 mm a cada lado de la dimensión lateral de cada corte. Por lo tanto, la dimensión lateral del GTV se incrementa aproximadamente en 5 mm.
- 2 a 3 mm en la dimensión anterior de cada corte.
- Se mantiene el mismo borde posterior definido en el GTV.
- 5 mm en la dimensión capital proyectando el corte expandido más capital.
- 5 mm en la dimensión caudal proyectando el corte expandido más caudal.

Uretra es la sección de la uretra que atraviesa al GTV (uretra prostática) delimitada en cada corte.

Recto es el volumen correspondiente a la pared anterior del recto excluyendo el lumen delimitada en cada corte.

Vejiga representa el volumen de la vejiga delimitado por lo general sólo en el primer corte. Debido a su ubicación, la vejiga no es observada en los cortes restantes. En la literatura consultada no se encuentran ejemplos donde se tenga en cuenta a la vejiga en el proceso de búsqueda de posiciones de semilla, sólo existen casos donde la vejiga es tomada en cuenta para la dosimetría post-implante. Por esta razón en este trabajo no se toma en cuenta la vejiga en el proceso de búsqueda de soluciones.

DIL representa el volumen que se encuentra dentro del GTV reconocido como tejido canceroso delimitado en cada corte.

2.2. Puntos considerados para la dosimetría

Para poder operar sobre los volúmenes (por ejemplo para calcular indicadores de calidad) normalmente se los simplifica a un conjunto de puntos uniformemente

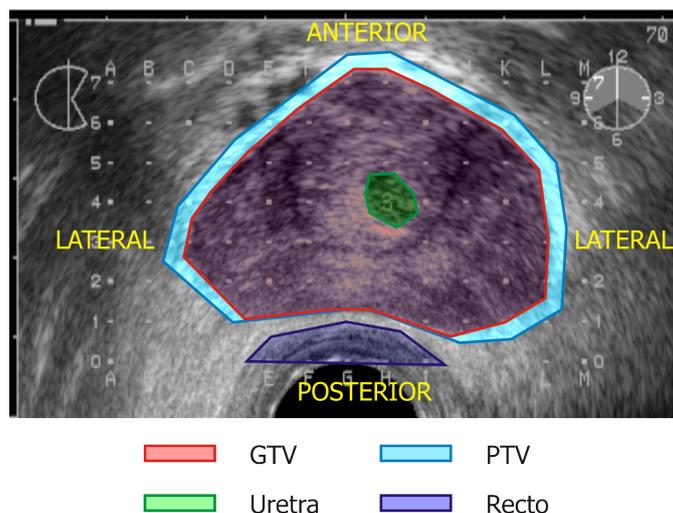


Figura 3: Corte axial de la próstata con los principales volúmenes delimitados.

distribuidos que se asume es representativo del volumen completo. A continuación se presentan las definiciones precisas utilizadas en este trabajo sobre los volúmenes y los indicadores de calidad.

T discretización del espacio en puntos uniformemente distribuidos.

$ppcc$ cantidad de puntos por centímetro cúbico de T . Una posible cota superior es la resolución de las imágenes adquiridas por ecografía transrectal (o por la técnica de obtención de imágenes que se utilice).

$ppcm$ cantidad de puntos por centímetro de T ,

$$ppcm = \sqrt[3]{ppcc}.$$

E estructura. Se define como el conjunto de los puntos de T de un determinado volumen. Denotamos ccE al volumen en centímetros cúbicos asociado a la estructura E ,

$$|E| = ccE \cdot ppcc.$$

Dado que todas las estructuras están asociadas a un volumen, en general, se utilizan indistintamente los términos *estructura* y *volumen*, quedando claro en el contexto en el cual se usen.

GTV, PTV, U, R estructuras formadas por los puntos de los volúmenes GTV, PTV, Uretra y Recto que están en T , respectivamente.

$PPTV$ estructura formada por los puntos de la periferia del volumen PTV que están en T .

DP dosis prescrita.

U_E cota superior para la dosis total en los puntos de la estructura E definida como un porcentaje de DP .

L_E cota inferior para la dosis total en los puntos de la estructura E definida como un porcentaje de DP .

$TD(q)$ dosis total en un punto q perteneciente a T (ecuación 2).

$V_E(D)$ conjunto de puntos de la estructura E a los que llega al menos la dosis D ,

$$V_E(D) = \{q \in E \mid TD(q) \geq D\}.$$

2.2.1. Indicadores de calidad

$V_{D,E}$ porcentaje del volumen asociado a la estructura E al que le llega al menos el porcentaje de dosis D , tomando como dosis de referencia DP ,

$$V_{D,E} = \left(\frac{|V_E(\frac{D \cdot DP}{100})|}{|E|} \right) \cdot 100.$$

V_D equivalente a $V_{D,GTV}$.

DVH Dose-Volume Histogram. Es el gráfico de $V_{D,E}$ para los distintos porcentajes de dosis para una estructura dada (Figura 4).

$D_{V,E}$ porcentaje de dosis de DP que llega al porcentaje V del volumen asociado a E ,

$$D_{V,E} = D \mid V_{D,E} = V.$$

D_V equivalente a $D_{V,GTV}$.

CN Conformation Number. Grado de satisfacción que se obtiene en la cobertura del GTV y fuera de él dada la distribución de dosis aplicada,

$$CN = \frac{|V_{GTV}(DP)|}{|GTV|} \cdot \frac{|V_{GTV}(DP)|}{|V_T(DP)|}.$$

El primer término mide la cobertura con la dosis prescrita del GTV mientras que el segundo mide el exceso de radiación por fuera del GTV, o sea en el tejido sano. Varía entre 0 y 1, cuanto más cerca de 1 mejor es el implante seleccionado. El único caso donde vale 1 es cuando ambos términos son 1. En ese caso el primer término indica que todo el GTV es alcanzado por DP mientras que el segundo término indica que sólo el GTV es irradiado con esa dosis. Dichos valores indican una conformidad óptima.

DNR Dose Non-uniformity Ratio. Es la razón entre el volumen que recibe una “dosis alta” y el volumen que recibe al menos *DP*. Para braquiterapia de próstata LDR varios autores utilizan el 150 % de *DP* como medida de dosis alta,

$$DNR = \frac{V_{150}}{V_{100}}.$$

Varía entre 0 y 1, cuanto más alto más “no-uniforme” es la dosis, por lo tanto valores bajos indican una mayor homogeneidad del implante.

CI Conformity Index. Grado de satisfacción que se obtiene en la cobertura del *GTV* y fuera de él dada la distribución de dosis aplicada,

$$CI = \frac{|V_T(DP)|}{|V_{GTV}(DP)|}.$$

Siempre es un valor mayor o igual a 1, cuanto más cerca de 1 mejor es el implante.

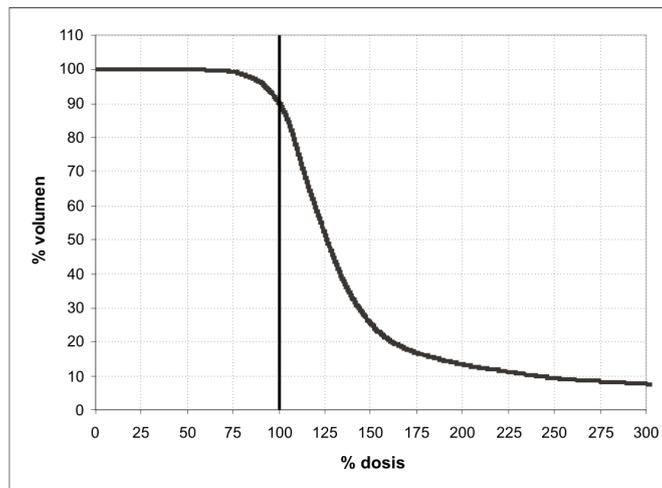


Figura 4: Ejemplo de DVH, en este caso de la próstata.

El criterio con el que se considera una solución como adecuada se toma de [8]:

- D_{90} de por lo menos el 90 % de la dosis prescrita
- V_{90} entre el 85 % y el 90 %
- V_{100} igual o superior al 85 %

A la vez que se intenta minimizar la dosis suministrada a los OAR y los valores de dosis del GTV superiores a la dosis prescrita.

Se utilizan los indicadores de calidad recomendados en [5], D_{10} de la uretra [8] y DNR . La lista completa de los indicadores utilizados es la siguiente: V_{80} , V_{90} , V_{100} , V_{150} , V_{200} , D_{80} , D_{90} , D_{100} , DNR , D_{10} de la uretra, curvas de isodosis con los volúmenes delimitados, DVH de Recto, Uretra y GTV, dosis máxima y promedio de Uretra y Recto, y número de agujas.

3. Modelo y definiciones matemáticas

El modelo matemático utilizado se basa en los encontrados en la literatura consultada, incorporando algunas definiciones adicionales sobre los volúmenes, las agujas y los indicadores de calidad.

3.1. Definiciones relativas a posiciones de semillas

$P = \{1, \dots, n\}$ conjunto de posiciones posibles para semillas dentro del GTV.

χ_p arreglo de variables booleanas que indican si en la posición $p \in P$ hay una semilla.

$H = \{1, \dots, h\}$ conjunto de coordenadas de posiciones horizontales de aguja en la grilla.

$V = \{1, \dots, v\}$ conjunto de coordenadas de posiciones verticales de aguja en la grilla.

$C = \{1, \dots, c\}$ conjunto de cortes (eje capital-caudal) del GTV considerados.

$PM_p = \{x_p, y_p, z_p\}_{p \in P}$ arreglo de las coordenadas métricas (en cm) de la posición p con respecto al origen de coordenadas, $(1, 1, 1) \in H \times V \times C$.

$PC_p = \{i_p, j_p, k_p\}_{p \in P}$ arreglo de las coordenadas posicionales de la posición p , con $i_p \in H$, $j_p \in V$ y $k_p \in C$.

$P(i, j)$ conjunto de posiciones $p \in P$ que están en las coordenadas de la grilla (i, j) con $i \in H$ y $j \in V$. La cardinalidad de este conjunto es la cantidad de cortes factibles para la posición (i, j) de la grilla,

$$P(i, j) = \{p \in P \mid i_p = i, j_p = j\}.$$

$I_{i,j}$ función indicatriz de semillas en posición de la grilla,

$$I_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{si } \exists p \in P(i, j) \mid \chi_p = 1, \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

F conjunto de posiciones posibles para aguja de la grilla, es decir, con algún corte factible,

$$F = \{(i, j) \mid i \in H, j \in V, |P(i, j)| > 0\}. \quad (1)$$

M cantidad de posiciones posibles para aguja de la grilla, $|F|$.

$D_{acu}(r)$ dosis total aportada por una semilla a una distancia r ,

$$D_{acu}(r) = 1,44t_{1/2}\dot{D}_0(r)$$

donde $t_{1/2}$ es la vida media del isótopo de la semilla y $\dot{D}_0(r)$ es la dosis en un punto a una distancia r de la semilla [9].

$TD(q)$ dosis total en un punto q del espacio,

$$TD(q) = \sum_{p \in P} D_{acu}(\|PM_p - q\| \cdot \chi_p). \quad (2)$$

3.2. Definiciones relativas a las agujas

$nt_{k,m}$ tipo de aguja. Una carga de semillas posible para una aguja. Debido a las restricciones existentes en la carga de agujas, un tipo de aguja queda determinado por el primer corte $k \in C$ donde tiene una semilla y la cantidad de semillas, $m > 0$, en la aguja.

nt_0 tipo de aguja vacío. Representa una aguja sin semillas.

N_m clase de aguja. Conjunto de tipos de agujas que tienen la misma cantidad de semillas,

$$N_m = \begin{cases} \{nt_{k',m'} \mid m' = m\}, & m > 0 \\ \{nt_0\}, & m = 0. \end{cases} \quad (3)$$

EN tipos de agujas *pares*. conjunto de tipos de agujas que empiezan en un corte *par*,

$$EN = \{nt_{k,m} \mid k \bmod 2 = 0\}. \quad (4)$$

ON tipos de agujas *impares*. conjunto de tipos de agujas que empiezan en un corte *impar*,

$$ON = \{nt_{k,m} \mid k \bmod 2 = 1\}. \quad (5)$$

$max_semillas$ máxima cantidad de semillas que puede tener una aguja,

$$max_semillas = \lfloor c/2 + 0,5 \rfloor.$$

Considerando las restricciones en la colocación de semillas en agujas y asumiendo que alguna posición de la grilla tiene todos los cortes factibles.

l_m cantidad de tipos de aguja en una clase de aguja N_m . Puede calcularse directamente como

$$l_m = \begin{cases} c - (2m - 1) + 1, & m > 0 \\ 1, & m = 0. \end{cases}$$

La ecuación anterior surge del hecho que la cantidad de cortes cubiertos por una cantidad de semillas m es $2m - 1$. Lo que calcula es la cantidad de posiciones iniciales posibles para tipos de agujas con esa cantidad de semillas.

t cantidad de tipos de aguja posibles,

$$t = \sum_{m=0}^{\max_semillas} l_m. \quad (6)$$

$NT(i, j)$ conjunto de tipos de aguja factibles en las coordenadas de la grilla (i, j) , con $i \in H$ y $j \in V$.

Sea $CCS_{nt_{k,m}} = \{k, k + 2, \dots, k + 2(m - 1)\}$,

$$NT(i, j) = \{nt_{k,m} \mid \forall k' \in CCS_{nt_{k,m}} \exists p \in P(i, j) \mid k_p = k'\} \cup nt_0.$$

$NT_{ext}(i, j)$ lista extendida de tipos de aguja factibles en las coordenadas de la grilla (i, j) , con $i \in H$ y $j \in V$. Contiene múltiples copias de los elementos de $NT(i, j)$ de modo que la probabilidad de seleccionar elementos de cada clase de aguja (ecuación 3) sea la misma en una elección al azar [2].

3.3. Restricciones de factibilidad

No pueden haber dos semillas “juntas”, es decir, dos semillas en posiciones consecutivas de una aguja o dos semillas en posiciones adyacentes de la grilla en un mismo corte, ya que produce hot spots. Por otro lado, no se pueden colocar semillas fuera del GTV para evitar posibles migraciones. Esto introduce tres restricciones:

1. *En una aguja las semillas se colocan alternadamente en los cortes.*

Sean $i \in H, j \in V$

$\forall p, q \in P(i, j) \mid k_p < k_q, \chi_p + \chi_q = 2$ se cumple que:

$$\begin{cases} (k_p - k_q) \text{ mód } 2 = 0 \\ \exists r, s \in P(i, j) \mid \begin{array}{l} k_p < k_r, k_s < k_q, \\ k_s = k_r + 1, \chi_r + \chi_s = 0. \end{array} \end{cases}$$

2. *En el caso de que se coloquen dos agujas en posiciones adyacentes de la grilla sus semillas no deben coincidir en ningún corte.*

$\forall i, i' \in H, j \in V \mid |i - i'| = 1, I_{i,j} = I_{i',j} = 1$ se cumple que

$$\forall p \in P(i, j), q \in P(i', j) \mid \chi_p = \chi_q = 1 \Rightarrow k_p \neq k_q$$

y
 $\forall i \in H, j, j' \in V \mid |j - j'| = 1, I_{i,j} = I_{i,j'} = 1$ se cumple que
 $\forall p \in P(i, j), q \in P(i, j') \mid \chi_p = \chi_q = 1 \Rightarrow k_p \neq k_q$.

3. *No pueden haber semillas planificados fuera del GTV.* No hay posiciones factibles de semillas que no pertenezcan a P .

3.4. Restricciones blandas

El objetivo principal en los implantes de semillas para la braquiterapia de próstata LDR es el de suministrar la dosis prescrita al PPTV, minimizando la dosis en los OAR y los excesos de dosis en el GTV. Las restricciones impuestas sobre el GTV pueden ser formuladas alternativamente para el PTV. Formalmente:

1. *La dosis en PPTV debe ser mayor o igual a DP.*

$$TD(q) \geq DP, \forall q \in PPTV$$

2. *La dosis en GTV debe ser mayor o igual a la dosis prescrita DP y mantenerse por debajo de cierto porcentaje de la misma.*

$$\begin{aligned} TD(q) &\geq DP, \quad \forall q \in GTV \\ TD(q) &\leq U_{GTV}, \quad \forall q \in GTV \end{aligned}$$

3. *La dosis en U debe estar por debajo de cierto porcentaje de la dosis prescrita.*

$$TD(q) \leq U_U, \forall q \in U$$

4. *La dosis en R debe estar por debajo de cierto porcentaje de la dosis prescrita.*

$$TD(q) \leq U_R, \forall q \in R$$

3.5. Función objetivo

Se utiliza una función objetivo que es una suma ponderada de los distintos objetivos considerados.

Los objetivos están compuestos por las restricciones blandas (objetivos de cobertura) y la minimización de la cantidad de agujas y semillas. Para el modelado de los objetivos de cobertura se elige maximizar las recompensas por cumplir las restricciones de dosis [4], y se considera el porcentaje de puntos que cumplen la restricción en vez de la cantidad de puntos directamente. Algo similar se aplica para la cantidad de agujas y semillas que se dividen entre la cantidad total de agujas y semillas posibles respectivamente, para obtener valores más comparables entre los distintos casos clínicos considerados.

Las definiciones formales de los objetivos considerados se presentan a continuación.

1. *Minimizar cantidad de agujas de los implantes.*

$$\text{mín} \frac{\sum_{i \in H, j \in V} I_{i,j}}{M}$$

2. *Minimizar cantidad de semillas de los implantes.*

$$\text{mín} \frac{\sum_{p \in P} \chi_p}{N}$$

3. *Maximizar porcentaje de puntos del PPTV que superan la dosis prescrita.*

$$\text{máx} \frac{|\{q \in PPTV \mid TD(q) \geq DP\}|}{|PPTV|}$$

4. *Maximizar porcentaje de puntos del GTV que superan la dosis prescrita y están por debajo de cierto umbral de dosis.*

$$\text{máx} \frac{|\{q \in GTV \mid TD(q) \geq DP, TD(q) \leq U_{GTV}\}|}{|GTV|}$$

5. *Maximizar porcentaje de puntos de U que están por debajo de cierto umbral de dosis.*

$$\text{máx} \frac{|\{q \in U \mid TD(q) \leq U_U\}|}{|U|}$$

6. *Maximizar porcentaje de puntos de R que están por debajo de cierto umbral de dosis.*

$$\text{máx} \frac{|\{q \in R \mid TD(q) \leq U_R\}|}{|R|}$$

4. Algoritmo

El algoritmo desarrollado es un algoritmo genético [11] que combina diferentes características de los distintos algoritmos encontrados en la literatura consultada incorporando novedades como el uso de un genoma no-binario.

El algoritmo busca buenas posiciones para las semillas en cualquier posición válida de semilla dentro de la próstata. Optimiza tanto las posiciones de las semillas a ser introducidas dentro de las agujas como las posiciones de las agujas que se utilizarán, en oposición a otros algoritmos que optimizan sólo una de estas dimensiones, es decir, toman como prefijadas las posiciones de agujas y sólo optimizan las semillas dentro de las agujas consideradas o toman como prefijadas las semillas dentro de las agujas y sólo optimizan las posiciones de las agujas [2].

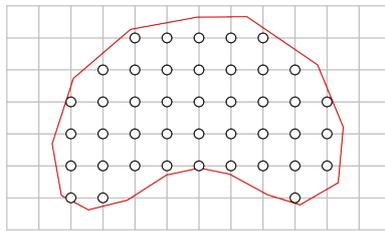
Se utilizan poblaciones pequeñas y *restarts* [2, 12]. El Pseudocódigo 1 describe el algoritmo genético planteado para el algoritmo.

Pseudocódigo 1 Algoritmo genético con *restarts*

```
pobMejores ← {∅}
for 1 to numRestarts do
  pob ← poblacion inicial generada
  pob ← pob ∪ pobMejores
  while no se cumple condición de parada do
    pobEvaluada ← evaluar(pob)
    padres ← seleccionar(pobEvaluada)
    hijos ← evolucionar(padres)
    pob ← reemplazar(hijos, padres, pobEvaluada)
  end while
  mejorSol ← mejor solución encontrada en iteración
  if mejorSol ∉ pobMejores then
    pobMejores ← pobMejores ∪ {mejorSol}
  end if
end for
retornar mejor solución encontrada
```

Para la codificación de las soluciones se utiliza un *genoma bidimensional no-binario*. Las posiciones del genoma se corresponden con posiciones en la grilla de agujas con algún corte factible, es decir, se corresponden con posiciones en el conjunto F del modelo (ecuación 1). En cada posición se codifica el tipo de aguja, $nt_{k,m}$, que se colocaría en la posición de la grilla de agujas correspondiente para la solución. A los tipos de agujas se les asocian valores en $1, \dots, t$, los que constituyen los símbolos de los genomas, por lo que se tendrá t símbolos de genoma distintos (ecuación 6). Cada posición del genoma tiene asociado un conjunto de tipos de agujas factibles, que siempre incluye a la aguja vacía que simboliza la ausencia de aguja en esa posición. Los tipos de aguja factibles para las posiciones son invariables para un mismo caso clínico. La lista de agujas factibles considerada para cada posición no contiene una sola instancia de cada tipo de aguja factible, sino que se genera de modo que cada clase de aguja (ecuación 3) tenga igual probabilidad de ser elegida en una elección al azar de la lista [2]. La Figura 5 muestra un esquema del genoma usado.

La factibilidad de las soluciones se controla por construcción. La restricción 1 queda controlada en la codificación del genoma, ya que cada símbolo representa un tipo de aguja completo por lo que los operadores evolutivos no pueden “romper” un tipo de aguja y estos cumplen la restricción por construcción. Para la restricción 2 se filtran las listas de tipos de agujas factibles para cada posición de genoma de modo que en dos posiciones adyacentes no puedan haber agujas con igual *paridad* (ecuaciones 4, 5). A este patrón de colocación de agujas se le denomina *checker 3D* en referencia al patrón CHECKER descrito en [2, 10]. El Pseudocódigo 2 describe el proceso de determinación de los tipos de aguja factibles. Se parte de las listas $NT_{ext}(i, j)$ y se las filtra según la posición del genoma sea *par* o *impar*. El paso



			0	2	0	1	0		
	3		0	0	0	0	7	0	
3	0	0	9	0	0	0	0	6	0
0	0	7	0	8	0	0	0	0	3
2	0	3	0	0	2	0	4	0	
0	1								0

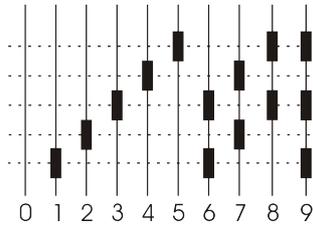


Figura 5: Ejemplo genoma bidimensional no-binario.

12 controla el caso de borde donde la posición del genoma queda sin tipos de aguja factible luego de aplicarle el patrón checker 3D, en ese caso se restauran los tipos de aguja factibles originales. Esto puede causar que la restricción 2 no se cumpla en esa posición, a favor de no perder una posición donde colocar agujas. Si bien la restricción 2 es una restricción de factibilidad, en las planificaciones manuales provistas [1] y en la literatura consultada existen casos excepcionales donde es violada, por lo que no se considera un problema permitir que en un subconjunto pequeño de posiciones de genoma exista esa posibilidad.

Pseudocódigo 2 Determinación de tipos de aguja factibles en checker 3D

```

1: columnaPar ← true
2: for cada fila de la grilla do
3:   columnaPar ← not columnaPar
4:   posicionPar ← columnaPar
5:   for cada posición (i, j) de la fila do
6:     tiposAgujaPosicion ←  $NT_{ext}(i, j)$ 
7:     if posicionPar then
8:       tiposAgujaPosicion ← tiposAgujaPosicion ∩ EN
9:     else
10:      tiposAgujaPosicion ← tiposAgujaPosicion ∩ ON
11:    end if
12:    if tiposAgujaPosicion = {∅} then
13:      tiposAgujaPosicion ←  $NT_{ext}(i, j)$ 
14:    end if
15:    posicionPar ← not posicionPar
16:  end for
17: end for

```

Para la población inicial se crean tantos individuos como tipos de aguja posibles t (ecuación 6). Los individuos se generan eligiendo tipos de agujas aleatoriamente de las listas de tipos de aguja asociados a cada posición del genoma [2].

La cruce se produce seleccionando en cada fila un punto de corte al azar y combinando la parte izquierda de un padre con la parte derecha del otro y viceversa [13].

Para la mutación se sigue el esquema utilizado en general en la literatura consultada, que consiste en el cambio al azar de los símbolos de los genomas de la población con determinada probabilidad. Para mutar una posición se elige un nuevo tipo de agujas al azar de la lista de tipos de aguja para la posición del genoma. De este modo se garantiza que no se viole la restricción 1 y que la probabilidad de elegir cada tipo de aguja no dependa de su cantidad de semillas.

Se utiliza selección por torneo [6, 11] tomando como parámetros la cantidad de torneos realizados y la cantidad de individuos que intervienen en cada torneo.

El procedimiento de evolución genera al menos n hijos eligiendo parejas al azar entre los individuos seleccionados y cruzándolas entre sí, siendo n el tamaño

de la población. Cada individuo puede cruzarse más de una vez

En el reemplazo, la nueva generación se obtiene eligiendo los n mejores individuos de la población constituida por los padres seleccionados y sus hijos, siendo n el tamaño de la población. Según Whitley D. este esquema de reemplazo introduce mucha presión para la convergencia por lo que se decide no utilizar elitismo en este algoritmo [11].

Se utiliza como condición de parada un número máximo de generaciones sin mejorar el fitness del mejor individuo de la generación.

La dosis total suministrada por una semilla se precalcula para el conjunto de distancias discretas que es necesario evaluar, explotando el hecho que el efecto radiante producido por las semillas es totalmente aditivo y que la dosis emitida depende sólo de la distancia del punto a la semilla [2].

5. Resultados

Las soluciones obtenidas se evalúan en base a los criterios de aceptación y se comparan con planificaciones manuales.

Las pruebas fueron realizadas en base a casos clínicos provistos [1] en tres computadoras personales con las características siguientes:

1. Pentium IV 2,8 GHz, 512 MB de RAM y S.O. Windows XP SP2
2. AMD Athlon XP 2,6 GHz con 512 MB y S.O. SuSe Linux 9.3
3. Pentium III 500 MHz con 192 MB y S.O. Windows XP SP2

Los tiempos de cómputos obtenidos en las pruebas realizadas en los diferentes equipos son normalizados al equipo 1, de modo que sean comparables.

Los casos clínicos provistos corresponden a pacientes que ya fueron planificados manualmente e implantados. De ellos se seleccionan un total de 11 en base a la calidad de la información existente para cada uno [2]. Sobre este juego de casos clínicos se realiza el ajuste de parámetros y la comparación de los resultados con las planificaciones manuales correspondientes. Por detalles sobre el ajuste de parámetros y pesos referirse a [2]. En todos los casos el isótopo radiactivo utilizado es el ^{125}I y la intensidad inicial de las semillas utilizadas varía entre 0,40 y 0,60 mCi.

La Tabla 1 muestra los indicadores de calidad y el tiempo de ejecución en minutos para la mejor solución obtenida para cada caso clínico.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las dosis mínimas y máximas utilizadas para los objetivos de cobertura considerados, y los pesos asignados a los objetivos respectivamente. La Tabla 4 muestra los valores utilizados para los parámetros del algoritmo.

Salvo para el caso clínico 4, las soluciones obtenidas son adecuadas según el criterio considerado. La solución obtenida para el caso 4 es adecuada salvo por el indicador V_{100} (81,86 %) que se requiere que sea mayor a 85 %. Se considera en

Indicador	Caso clínico											Promedio
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
V_{80}	98,69	99,11	97,46	95,79	97,32	99,63	96,95	98,66	99,95	95,10	98,74	97,95
V_{90}	96,44	97,03	93,21	90,94	92,89	99,11	93,18	95,40	98,72	91,06	95,10	94,83
V_{100}	90,34	92,21	86,21	81,86	85,20	96,48	87,26	89,30	91,88	84,55	87,93	88,47
V_{150}	25,31	24,09	27,62	20,94	24,00	34,92	22,47	30,44	30,29	33,67	27,95	27,43
V_{200}	13,42	12,59	14,66	11,66	11,92	17,98	12,02	16,31	15,56	16,56	16,19	14,44
D_{80}	108,03	109,94	106,60	101,58	104,86	115,88	107,84	108,95	109,10	105,55	106,85	107,74
D_{90}	100,36	103,15	94,88	90,94	93,95	108,63	96,01	99,33	101,79	91,85	97,79	98,06
D_{100}	55,83	60,92	47,10	43,90	56,67	54,39	57,08	66,66	74,38	52,16	66,15	57,75
DNR	0,28	0,26	0,32	0,26	0,28	0,36	0,26	0,34	0,33	0,40	0,32	0,31
$D_{10,U}$	114,27	114,95	115,85	112,84	111,83	114,73	115,63	113,25	109,28	117,97	116,92	114,32
D_{max}	121,75	123,09	133,85	135,62	116,55	117,96	149,90	140,08	116,96	128,23	130,29	128,57
$U(\%)$												
D_{prom}	106,74	107,84	109,53	102,18	102,75	109,69	109,37	109,06	102,48	109,68	108,96	107,12
$U(\%)$												
D_{max}	82,57	73,61	86,74	79,00	85,98	80,32	78,07	77,52	81,21	74,60	84,69	80,39
$R(\%)$												
D_{prom}	64,88	56,51	69,17	63,45	69,36	66,84	59,56	63,95	61,17	56,03	64,71	63,24
$R(\%)$												
Agujas	18	26	20	18	32	21	32	15	25	19	15	21,91
Tiempo (min)	7,81	37,27	12,23	23,89	50,47	7,05	57,58	8,24	8,45	6,81	6,20	20,54

Cuadro 1: Indicadores de calidad de los casos clínicos para la mejor solución encontrada.

Objetivo	Tipo	Restricción dosis (% dosis prescrita)	
		Dosis mínima	Dosis máxima
PTV	Maximizar	100	150
Uretra	Maximizar		120
Recto	Maximizar		80

Cuadro 2: Objetivos de cobertura considerados.

Objetivo	Tipo	Peso
PTV	Maximizar	0,5
Uretra	Maximizar	0,1
Recto	Maximizar	0,2
Agujas	Minimizar	0,2

Cuadro 3: Pesos asignados a los objetivos.

Parámetro	Valor
Resolución (<i>ppcm</i>)	10
Resolución PTV (<i>ppcm</i>)	5
Cantidad máxima de generaciones sin mejora	200
Cantidad de <i>restarts</i>	3
Cantidad de torneos (% población)	90
Cantidad de individuos por torneo (% población)	50
Probabilidad de mutación	0,06

Cuadro 4: Valores seleccionados para los parámetros del algoritmo.

general que las soluciones obtenidas logran una cobertura adecuada, con un número de agujas aceptable y con un tiempo de cómputo aceptable para planificaciones pre-operatorias.

En la Tabla 5 se presentan los indicadores desglosados para cada caso clínico para las planificaciones manuales, mientras que en la Tabla 6 se presentan los valores promedio tanto de las planificaciones manuales como el algoritmo a fin de compararlos más fácilmente, marcando en negrita cual de los dos métodos logra el mejor valor en promedio para cada indicador. A primera vista lo que se puede observar es que ninguno de los métodos prevalece sobre el otro y que ambos se encuentran dentro de los parámetros de cobertura considerados como adecuados. Las planificaciones manuales proporcionan una mejor cobertura sobre el GTV como lo indican los indicadores V_{80} , V_{90} , V_{100} , D_{80} , D_{90} y D_{100} , mientras que las planificaciones generadas logran un mejor control sobre la dosis distribuida sobre los OAR y la sobredosis en el GTV, logrando distribuciones de dosis más homogéneas como lo indican los indicadores V_{150} , V_{200} , DNR , $U_{10,U}$, $Dmax.U$ y $Dmax.R$. De la comparación anterior surge que quizá las restricciones de dosis impuestas a los OAR son demasiado fuertes, y de alguna manera comprometen la cobertura sobre el GTV. Esto deja un margen dentro del cual se pueden relajar las restricciones de dosis impuestas a los OAR en pos de mejorar la cobertura del GTV y alcanzar indicadores de cobertura mejores que los de las planificaciones manuales.

6. Conclusiones

Se propone un modelo matemático basado en los estudiados en la literatura consultada, incorporando definiciones más formales sobre las restricciones del problema, los volúmenes y los distintos indicadores utilizados. Se logra desarrollar un algoritmo genético capaz de generar planificaciones de calidad aceptable, optimizando tanto las semillas a colocar dentro de las agujas como las posiciones donde colocar dichas agujas, con un tiempo de cómputo que se entiende es aceptable para planificaciones pre-operatorias. Dicho algoritmo incorpora el uso de un genoma no binario y controla por construcción las restricciones sobre las agujas y semillas, lo cual es una innovación respecto a la literatura consultada.

Indicador	Caso clínico											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Promedio
V_{80}	100,00	97,00	100,00	95,50	100,00	99,50	93,75	100,00	97,50	100,00	98,00	98,30
V_{90}	99,00	91,00	100,00	91,50	99,00	98,00	90,00	100,00	96,50	100,00	94,50	96,32
V_{100}	96,25	81,50	99,50	87,50	97,00	94,00	84,25	100,00	92,00	98,25	88,50	92,61
V_{150}	35,50	38,50	87,00	38,00	70,50	50,00	40,00	77,75	50,00	56,50	45,00	53,52
V_{200}	17,00	13,00	39,50	17,00	26,50	24,50	15,50	34,25	19,50	19,50	19,25	22,32
D_{80}	115,00	100,95	156,19	107,62	137,14	115,24	105,50	161,00	118,10	124,50	113,50	123,16
D_{90}	107,00	91,43	142,86	93,33	120,00	103,81	88,50	134,50	102,86	114,50	97,50	108,75
D_{100}	80,00	60,00	100,00	50,00	80,95	80,00	40,00	111,00	50,48	89,50	60,00	72,90
DNR	0,37	0,47	0,87	0,43	0,73	0,53	0,47	0,78	0,54	0,58	0,51	0,57
$D_{10,U}$	126,00	226,67	166,67	151,43	176,19	127,62	123,00	152,00	133,33	117,00	140,00	149,08
$Dmax. U(\%)$	128,57	128,57	176,19	174,29	298,00	138,10	128,57	157,14	145,71	126,67	148,57	159,13
$Dprom. U(\%)$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$Dmax. R(\%)$	87,62	80,00	174,29	95,24	144,76	108,57	109,52	160,00	87,62	97,14	198,00	122,07
$Dprom. R(\%)$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Agujas	20	16	18	21	19	17	22	15	15	14	18	17,73

Cuadro 5: Indicadores de calidad de los casos clínicos según las planificaciones manuales.

Indicador	Planificaciones manuales	Algoritmo	% diff.
V_{80}	98,30	97,95	-0,36
V_{90}	96,32	94,83	-1,55
V_{100}	92,61	88,47	-4,47
V_{150}	53,52	27,43	-48,75
V_{200}	22,32	14,44	-35,29
D_{80}	123,16	107,74	-12,52
D_{90}	108,75	98,06	-9,83
D_{100}	72,90	57,75	-20,78
DNR	0,57	0,31	-45,69
$D_{10,U}$	149,08	114,32	-23,32
$Dmax. U(\%)$	159,13	128,57	-19,20
$Dmax. R(\%)$	122,07	80,39	-34,14
Agujas	17,73	21,91	23,58

Cuadro 6: Comparación de indicadores de calidad del algoritmo y las planificaciones manuales. En negrita se marca la planificación que obtiene un mejor valor para cada indicador.

En comparación con las planificaciones manuales las planificaciones generadas logran un mejor control sobre la dosis distribuida sobre los OAR y la sobredosis en el GTV, resultando en distribuciones de dosis más homogéneas, mientras que las planificaciones manuales proporcionan una mejor cobertura sobre el GTV. Por lo anterior surge que quizá las restricciones de dosis impuestas a los OAR son demasiado fuertes y de alguna manera comprometen la cobertura sobre el GTV. Esto deja un margen dentro del cual se pueden relajar las restricciones de dosis impuestas a los OAR en pos de mejorar la cobertura del GTV y alcanzar indicadores de cobertura mejores que los de las planificaciones manuales. El número de agujas promedio de las planificaciones generadas se considera aceptable siendo levemente mayor al de las planificaciones manuales.

Referencias

- [1] Omar Clark, 2005. Material provisto.
- [2] Germán Ferrari, Yoel Kazareski, and Federico Laca. Planificación automática de braquiterapia para el tratamiento de cáncer de próstata, August 2006. Tesis de Grado.
- [3] Colleen Lawton, Michael Gillin, Leonard G. Gomella, David Grignon, and W. Robert Lee. *Phase II Trial of Transrectal Ultrasound Guided Permanent Radioactive Implantation of the Prostate for Definitive Management of Localized Adenocarcinoma of the Prostate*. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), American College of Radiology (ACR), 1998.
- [4] Zelefsky M.J., Yamada Y., Cohen G., Venkatraman E.S., Fung A.Y.C., Fuhang E., Silvern D., and Zaider M. Postimplantation dosimetric analysis of permanent transperineal prostate implantation: improved dose distributions with an intraoperative computer-optimized conformal planning technique. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 48:601–608(8), September 2000.
- [5] Subir Nag, William Bice, Keith DeWyngaert, Bradley Prestidge, Richard Stock, and Yan Yu. The american brachytherapy society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 46(1):221 – 230, 2000.
- [6] Sergio Nesmachnow. Algoritmos genéticos paralelos y su aplicación al diseño de redes de comunicaciones confiables. Master's thesis, Facultad de Ingeniería, UdelaR, 2004.
- [7] A. T. Porter, J. C. Blasko, P. D. Grimm, S. M. Reddy, and H. Ragde. Brachytherapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin*, 45(3):165–178, 1995.

- [8] Aldo Quarneti, Omar Clark, Pedro Kaitazoff, Marcelo Suaya, Alejandro Glaussius, and Gustavo Coscia. Braquiterapia con semillas de ^{125}I todo en el tratamiento del cáncer localizado de la próstata: experiencia en 39 pacientes en la R. O. del Uruguay. *Bol. Urol*, 4:5–17, jul 2005.
- [9] Mark J Rivard, Bert M Coursey, Larry A DeWerd, William F Hanson, M Saiful Huq, Geoffrey S Ibbott, Michael G Mitch, Ravinder Nath, and Jeffrey F Williamson. Update of AAPM task group no. 43 report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys*, 31(3):633–74, 2004.
- [10] S A Thompson, A Y C Fung, and M Zaider. Optimal needle arrangement for intraoperative planning in permanent ^{125}I prostate implants. *Physics in Medicine and Biology*, 47(16):N209, 2002.
- [11] Darrell Whitley. A genetic algorithm tutorial. *Statistics and Computing*, 4:65–85, 1994.
- [12] Guozhen Yang, L. E. Reinstein, S. Pai, Zhigang Xu, and D. L. Carroll. A new genetic algorithm technique in optimization of permanent ^{125}I prostate implants. *Medical Physics*, 25(12):2308–2315, 1998.
- [13] Yan Yu, J. B. Y. Zhang, Ralph A. Brasacchio, Paul G. Okunieff, Deborah J. Rubens, John G. Strang, Arvind Soni, and Edward M. Messing. Automated treatment planning engine for prostate seed implant brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 43(3):647 – 652, 1999.